



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Utilidad de las recomendaciones generales en la Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Una revisión sistemática de la literatura.

Roger Alberto Castillo Sotomayor

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia
2015

Utilidad de las recomendaciones generales en la Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Una revisión sistemática de la literatura.

Roger Alberto Castillo Sotomayor

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

Director:

MD. William Otero Regino

Línea de Investigación:

Medicina Interna

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2015

Resumen

Contexto: La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología muy prevalente en adultos que altera la calidad de vida. Se han investigado múltiples tratamientos, algunos de ellos son cambios en el estilo de vida dado que se han descrito algunos factores de riesgo asociados. El cambio en el estilo de vida es recomendado, sin embargo la evidencia que la soporta es controvertida y escasa. **Objetivo:** Estimar el impacto que tienen los cambios en el estilo de vida en los pacientes con ERGE. **Metodología:** se realizó un búsqueda sistemática de la literatura en 3 bases de datos (PubMed, Science Direct y Embase) y se utilizó las palabras claves gastroesophageal reflux, heartburn, bed head elevation, Carbonated Beverages, mint, cacao, citrus, Alcohol Drinking, caffeine, coffee, late-evening meal, spicy food, fatty foods, obesity, weight loss, exercise y Smoking Cessation. Se incluyeron ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes prospectivos, que hayan estudiado una intervención en el estilo de vida sobre y evaluado su efecto sobre la ERGE. **Resultados:** 2731 artículos se encontraron de los cuales 15 fueron incluidos para ser analizados. Suspender algunos alimentos o bebidas como la menta, el chocolate, cítricos, bebidas carbonatadas, comidas grasas y picantes para mejorar la clínica de la ERGE, carece de evidencia. Tomar café descafeinado podría disminuir la cantidad de reflujo. Dejar de fumar se asoció con mejoría de la sintomatología. El horario de la comida en la noche puede alterar algunos parámetros de la pH-metría pero no modificó los síntomas. Algunos ejercicios, principalmente respiratorios podrían mejorar la sintomatología. La elevación de la cabecera de la cama y disminuir de peso en pacientes en sobrepeso/obesos tienen evidencia a favor de la mejoría de los síntomas, sin embargo cuentan con evidencia en contra y limitaciones metodológicas. **Conclusión:** Los cambios en el estilo de vida para mejorar la ERGE no cuentan con evidencia adecuada, existen principalmente ensayos clínicos no controlados o estudios observacionales. Se necesitan más ensayos clínicos y de mejor calidad para definir el impacto de estas medidas en la ERGE.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Abstract

Background: The gastroesophageal reflux disease (GERD) is a very common disorder in adults that alters the quality of life. Multiple treatments had been investigated, some of them are changes in lifestyle because some of them have been described as risk factor. The modifications in lifestyle are recommended, however the evidence that supports it is controversial. **Aim:** To estimate the impact of changes in lifestyle in patients with GERD.

Methods: We performed a systematic search of the literature in 3 database (PubMed, Science Direct and Embase) using the key words gastroesophageal reflux, heartburn, bed head elevation, Carbonated Beverages, mint, cacao, citrus, Alcohol Drinking, caffeine, coffee, late-evening meal, spicy food, fatty foods, obesity, weight loss, exercise and Smoking Cessation. Controlled clinical trials and prospective cohort studies were included, these have studied an intervention in lifestyle and evaluated its effect on GERD.

Results: 2731 articules were found of which 15 were included for analysis. Suspend any food or drink such as peppermint, chocolate, citrus, carbonated beverages, fats and spicy food to improve GERD, lacks of evidence. Drinking decaffeinated coffee may decrease the amount of reflux. Tobacco smoking cessation was associated with improvement in symptoms. Avoidance of late evening meals can change some parameters of the pH-metry but did not alter the symptoms. Some exercises, mainly respiratory symptoms may improve symptoms. Elevating the head of the bed and weight loss in obese patients have some evidence that improves symptoms, however have evidence against it and some methodological limitations. **Conclusion:** Changes in lifestyle to improve GERD does not have adequate evidence, there are mainly uncontrolled clinical trials and observational studies. There is a need for further high quality studies to define the impact of these measures on GERD.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease.

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Lista de Figuras	VIII
Introducción	1
1. Capítulo 1: Marco teórico	3
1.1 Definición.....	3
1.2 Epidemiología y sintomatología	3
1.3 Fisiopatología	4
1.4 Diagnóstico.....	5
1.5 Tratamiento	6
1.6 Complicaciones de ERGE	7
2. Capítulo 2: Metodología	9
3. Capítulo 3: Resultados	11
3.1 Comida grasa:	12
3.2 Comida picante.....	13
3.3 Bebidas carbonatadas	14
3.4 Menta	14
3.5 Chocolate	15
3.6 Cítricos	15
3.7 Alcohol.....	15
3.8 Café/Cafeína	16
3.9 Fumar	17
3.10 Cenar tarde en la noche	18
3.11 Obesidad y pérdida de peso	20
3.12 Ejercicio	23
3.13 Cabecera de la cama elevada y manejo postural.....	24
4. Capítulo 4: Discusión	26
5. Conclusiones	28
A. Anexo: Cambios en el estilo de vida y reflujo gastroesofágico	29
Bibliografía	31

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 3-1: Proceso de selección de artículos por diferentes estrategias de búsqueda.....	11
Figura 3-2: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de la literatura.....	13
Figura 3-3: Evaluación de la calidad de los estudios prospectivos incluidos en la revisión sistemática de la literatura.	13

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como una condición en la cual el reflujo del contenido gástrico produce síntomas molestos y/o complicaciones¹. Se considera que los síntomas son molestos y alteran la calidad de vida cuando ocurren dos o más veces por semana.¹ Es una entidad muy prevalente en la población general. En Japón afecta del 6.5 al 9.5% de la población², en Norte América 10 a 20%, Europa cercano a 10 y 20%³ y en Latinoamérica del 11.9 al 31.3%⁴. Se estima que su incidencia es del 4.5-5.4/1000 pacientes por año³. Las manifestaciones más frecuentes son la regurgitación (agrieras) y la pirosis (ardor retro-esternal), las cuales impactan negativamente la calidad de vida^{5,6} y se consideran las manifestaciones típicas de la ERGE. Además de estos síntomas esofágicos, la ERGE también produce alteraciones estructurales en el esófago tales como esofagitis en el 35% de los pacientes, estenosis, esófago de Barrett en el 10%⁷ e incluso adenocarcinoma del esófago⁸. Asimismo la ERGE se asocia con diversas entidades extraesofágicas tales como asma⁹, enfermedades pulmonares o laringeas¹⁰ y tos¹¹. Si bien esta asociación es consistente, la causalidad ha sido difícil de demostrar excepto, para algunas alteraciones de otorrinolaringología¹, aunque como consideran algunos expertos, con frecuencia no es posible determinar que una anormalidad sea causa o consecuencia de las manifestaciones de la ERGE⁷. En pacientes con ERGE la incidencia de cáncer de esófago varía entre 1.0- 60.8 /100,000 personas-años dependiendo de la edad, siendo más frecuente en los mayores de 70 años de edad⁸, género masculino, tabaquismo y consumo regular de alcohol¹². No obstante el impacto negativo en la calidad de vida, la ERGE no disminuye la sobrevida¹³.

El mecanismo más importante para la existencia de la ERGE, son las relajaciones transitorias del EEI, las cuales son mediadas por un reflejo vago-vagal¹⁶. Estas relajaciones anormales, que son independientes de la deglución (de ahí su nombre), tienen una duración cercana a los 20 segundos, lo cual es superior a las relajaciones típicas inducidas por la deglución¹⁴. Aunque después de la ingesta de alimentos la

acidez disminuye, se conoce que la mayor cantidad de reflujo ácido se produce después de las comidas, por un fenómeno llamado el bolsillo ácido que consiste en la permanencia de un remanente de ácido en la parte proximal, por encima de la comida¹⁴. Un bolsillo ácido que permanece por encima del diafragma, especialmente en aquellos con hernia hiatal, es un factor de riesgo importante para desarrollar reflujo gastroesofágico¹⁹. El tratamiento de la ERGE clásicamente se ha basado en medidas farmacológicas, no farmacológicas y cirugía. El estándar de oro es el tratamiento médico con inhibidores de bomba de protones²⁸. Como medidas complementarias, se recomiendan cambios en el estilo de vida tales como pérdida de peso, elevar la cabecera de la cama, evitar el tabaco, alcohol, cafeína, comidas picantes, ácidas o con alto contenido de grasa, además de la ingesta de alimentos en la noche (tarde)²⁸. Otras medidas evaluadas son el consumo de chocolate, bebidas carbonatadas y dormir en decúbito lateral derecho. La utilidad de estas medidas, es controvertida. Una revisión sistemática realizada en el 2006 no encontró evidencia de que ninguna de estas confiera beneficio adicional sobre los síntomas de la ERGE, excepto la reducción de peso²⁸. Sin embargo se continúa recomendando la modificación de algunos hábitos a pesar de no existir suficiente evidencia en la literatura sobre el impacto que estas medidas tienen sobre la mejoría clínica de los pacientes. Teniendo en cuenta la controversia que existe sobre la utilidad real del cambio en los estilos de vida, se decidió realizar la presente revisión sistemática con el objetivo de estimar el impacto que tienen los cambios en el estilo de vida en los pacientes con ERGE.

1. Capítulo 1: Marco teórico

1.1 Definición

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como una condición en la cual el reflujo del contenido gástrico produce síntomas molestos y/o complicaciones. Se considera que los síntomas son molestos y alteran la calidad de vida cuando ocurren dos o más veces por semana.¹

1.2 Epidemiología y sintomatología

La ERGE es una entidad muy prevalente en la población general. En Japón afecta del 6.5 al 9.5% de la población², en Norte América 10 a 20%, Europa cercano a 10 y 20%³ y en Latinoamérica del 11.9 al 31.3%⁴. Se estima que su incidencia es del 4.5-5.4/1000 pacientes por año³. Las manifestaciones más frecuentes son la regurgitación (agrieras) y la pirosis (ardor retro-esternal), las cuales impactan negativamente la calidad de vida^{5,6} y se consideran las manifestaciones típicas de la ERGE. Además de estos síntomas clínicos esofágicos, la ERGE también produce alteraciones estructurales en el esófago tales como esofagitis en el 35% de los pacientes, estenosis, esófago de Barrett en el 10%⁷ e incluso adenocarcinoma del esófago⁸. Asimismo la ERGE se asocia con diversas entidades extraesofágicas tales como asma⁹, enfermedades pulmonares o laringeas¹⁰ y tos¹¹. Si bien esta asociación es consistente, la causalidad ha sido difícil de demostrar excepto, para algunas alteraciones de otorrinolaringología¹, aunque como consideran algunos expertos, con frecuencia no es posible determinar que una anomalía sea causa o consecuencia de las manifestaciones de la ERGE⁷. En pacientes con ERGE la incidencia de cáncer de esófago varía entre 1.0- 60.8 /100,000 personas-años dependiendo de la edad, siendo más frecuente en los mayores de 70 años de edad⁸, género masculino, tabaquismo y consumo regular de alcohol¹². No obstante el impacto negativo en la calidad de vida, la ERGE no disminuye la supervivencia¹³.

1.3 Fisiopatología

Una de las estructuras más importantes para evitar el reflujo gastroesofágico en la unión esofagogástrica, la cual se compone del esfínter esofágico inferior, diafragma crural y la localización intraabdominal del esfínter esofágico inferior (EEI). El EEI es un segmento de músculo liso contraído tónicamente en la parte distal del esófago¹⁴. Existen variaciones normales de la presión durante el día¹⁵. El reflujo gastroesofágico se puede presentar cuando la presión intraabdominal sobrepasa la presión del esfínter. El mecanismo más importante para la existencia de la ERGE, son las relajaciones transitorias del EEI, las cuales son mediadas por un reflejo vago-vagal¹⁶. Estas relajaciones anormales, que son independientes de la deglución (de ahí su nombre), tienen una duración cercana a los 20 segundos, lo cual es superior a las relajaciones típicas inducidas por la deglución¹⁴. El diafragma sirve como esfínter externo generando una presión adicional en el esfínter esofágico inferior cuando existen relajaciones y se pierde la presión por parte de esta estructura¹⁴. Normalmente la parte distal del esfínter esofágico inferior es mantenida en el abdomen y cuando esto se altera, hay un mayor riesgo de reflujo. Asimismo, se ha demostrado que la esofagitis es mayor en pacientes con alteración de la peristalsis esofágica la cual se ha encontrado en casi de la mitad de los pacientes con esofagitis severa^{14,17}. El aumento de la presión intragástrica también predispone a la ERGE. Algunas situaciones que aumentan temporalmente este gradiente, como el embarazo y la obesidad también se asocian con frecuencia a ERGE^{14,18}.

Aunque después de la ingesta de alimentos la acidez disminuye, se conoce que la mayor cantidad de reflujo ácido se produce después de las comidas, por un fenómeno llamado el bolsillo ácido que consiste en la permanencia de un remante de ácido en la parte proximal, por encima de la comida¹⁴. Un bolsillo ácido que permanece por encima del diafragma, especialmente en aquellos con hernia hiatal, es un factor de riesgo importante para desarrollar reflujo gastroesofágico¹⁹.

Se sugiere que los pacientes con reflujo gastroesofágico no erosivo se caracterizan por sensibilidad esofágica aumentada a estímulos químicos y mecánicos, principalmente por mayor excitabilidad de las neuronas sensoriales viscerales, asociado con sobreexpresión

de receptores para ácido en la mucosa y las fibras aferentes²⁰. Recientemente se ha descrito que el reflujo del contenido gástrico no altera directamente la mucosa esofágica, pero sí estimula las células esofágicas epiteliales a secretar citoquinas como la IL-8, que atraen y activan las células inmunes causando daño sobre las células epiteliales esofágicas²¹. Un infiltrado neutrofílico y eosinofílico es más frecuentemente encontrado en pacientes con enfermedad erosiva que en aquellos con reflujo gastroesofágico no erosivo²⁰.

1.4 Diagnóstico

En la práctica diaria, el diagnóstico de la ERGE se basa en los síntomas clásicos que responden a la terapia anti secretora de ácido. En algunos casos, se utiliza la combinación de síntomas con exámenes objetivos tales como la endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) y el monitoreo ambulatorio de pH esofágico²². Los síntomas como pirosis y reflujo tienen una sensibilidad de 30 – 76 % y una especificidad de 62 – 96 % para el diagnóstico de ERGE^{22,23}. La prueba terapéutica con IBP para confirmar el diagnóstico tiene una sensibilidad de 78 % y una especificidad del 54 %^{22,24}. La ERGE también produce síntomas extra esofágicos como dolor torácico, tos crónica y síntomas de otorrinolaringología²². Otros exámenes diagnósticos como la radiografía de vías digestivas altas, tiene muy mala sensibilidad y por lo cual rara vez se utiliza en la actualidad²⁵. En la práctica la EVDA no se utiliza para hacer el diagnóstico de ERGE sino para determinar si existen complicaciones esofágicas por la ERGE como estenosis, úlceras esófago de Barrett o adenocarcinoma. El 65% de los pacientes con ERGE, no tienen alteraciones esofágicas²⁶. La incidencia de cáncer en esófago de Barrett es 4.6/100,000 pacientes/año mientras la incidencia de cualquier neoplasia de vías digestivas superiores se ha encontrado que es 13.2/100,000 pacientes/año²⁷. La manometría esofágica carece de suficiente especificidad para el diagnóstico de la ERGE por lo que no se recomienda con este fin. La utilidad de este examen es determinar alteraciones de motilidad esofágica antes de cirugía anti-reflujo²². La impedanciometría más pH-metría permite determinar si existe o no reflujo gastroesofágico y además si el reflujo es ácido o no ácido. Su sensibilidad y especificidad son de 77-100 % y 85-100 %, respectivamente, sin embargo en pacientes sin esofagitis erosiva disminuye la sensibilidad a menos de 71%. Este examen está indicado en la evaluación de los pacientes refractarios al IBP (dos veces al día durante 8 semanas) o en quienes se

sospecha que no haya ERGE. La erradicación de *H. pylori* no influye en la evolución de la ERGE²².

1.5 Tratamiento

El tratamiento de la ERGE clásicamente se ha basado en medidas farmacológicas, no farmacológicas y cirugía. El estándar de oro es el tratamiento médico con inhibidores de bomba de protones²⁸. Como medidas complementarias, se recomiendan cambios en el estilo de vida tales como pérdida de peso, elevar la cabecera de la cama, evitar el tabaco, alcohol, cafeína, comidas picantes, ácidas o con alto contenido de grasa, además de la ingesta de alimentos en la noche (tarde)²⁸. Otras medidas evaluadas son el consumo de chocolate, bebidas carbonatadas y dormir en decúbito lateral derecho. La utilidad de estas medidas, es controvertida. Una revisión sistemática realizada en el 2006 no encontró evidencia de que ninguna de estas confiera beneficio adicional sobre los síntomas de la ERGE, excepto la reducción de peso²⁸. La elevación de la cabecera de la cama y la posición en decúbito lateral izquierdo mejoró el tiempo en el cual el pH del esófago se mantenía por debajo de 4.0²⁸. La reducción de peso cuando el IMC es mayor a 25 sigue siendo recomendada ya que en muchos pacientes hay mejoría de la sintomatología de la ERGE²².

Las terapias farmacológicas que se utilizan son los inhibidores de la bomba de protones, antiácidos y antagonistas de los receptores de histamina. Un meta-análisis que incluyó 17 ensayos clínicos controlados demostró la superioridad de los IBP sobre los antagonista de los receptores de histamina (ARH) (RR = 1.629, 95% IC: 1.422-1.867, P = 0.000) y placebo (RR = 1.903, 95% IC: 1.573-2.302, P = 0.000) en cuanto a la mejoría de los síntomas en la ERGE no erosiva²⁹. También se ha comparado en un meta-análisis la velocidad de curación y mejoría de los síntomas en los pacientes con ERGE erosiva entre IBP, el sucralfate, los AH2 y el placebo. Los IBP demostraron proporción de curación mayor (IBP; 83.6%) versus AH2 (AH2; 51.9%), sucralfate (39.2%), o placebo (28.2%). La velocidad también fue superior en los IBP (11.7%/semana) versus AH2 (5.9%/semana) y placebo (2.9%/semana)³⁰. No hay estudios que demuestren utilidad de adicionar otro grupo farmacológico en quienes hay refractariedad a los IBP. Un meta-análisis reciente no demostró superioridad al adicionar proquinéticos al tratamiento

estándar en cuanto a la mejoría de síntomas y hallazgos endoscópicos sin embargo mejoró calidad de vida³¹. Se podría adicionar AH2 en estos pacientes pero no se ha demostrado su utilidad y si hay evidencia que sugiere que los pacientes presenten taquifilaxia después de uso continuo³².

Tratamiento quirúrgico: el tratamiento quirúrgico podría estar indicado en pacientes que desean discontinuar el manejo médico, quienes presentan efectos adversos, hernia hiatal gigante, esofagitis refractaria a manejo medico o quienes tienen síntomas persistentes a pesar de tratamiento con IBP y se demuestre que sean secundarios a ERGE. Los pacientes con síntomas relacionados a reflujo no ácido en cantidades anormales podrían ser candidatos²².

1.6 Complicaciones de ERGE

Algunas de las complicaciones de la ERGE incluyen úlceras, contracciones³³, esófago de Barrett y carcinomas³⁴. Se ha asociado como factor de riesgo para las complicaciones tener obesidad³³. La única lesión con potencial de convertirse en una neoplasia es el esófago de Barrett. Tiende a ser más frecuente en aquellos con más de 50 años de edad, género masculino, quienes tiene mayor duración de los síntomas y en caucásicos, sin embargo un grupo considerable de pacientes con esófago de Barrett es mujer o tiene menos de 50 años, lo que dificulta el tamizaje²².

2. Capítulo 2: Metodología

Búsqueda de la literatura y selección de estudios. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en agosto de 2014, utilizando 3 bases de datos: PubMed, Science Direct y Embase. La búsqueda fue limitada a los últimos 20 años y solo a artículos en inglés y español. Se utilizaron las palabras claves *gastroesophageal reflux, heartburn, bed head elevation, Carbonated Beverages, mint, cacao, citrus, Alcohol Drinking, caffeine, coffee, late-evening meal, spicy food, fatty foods, obesity, weight loss, exercise y Smoking Cessation*. Los estudios elegibles fueron ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes prospectivos de los últimos 20 años. Se incluyeron los estudios si fueron realizados en personas mayores de 18 años con diagnóstico de reflujo gastroesofágico, y si se estudió una intervención en el estilo de vida. Los resultados fueron aportados por síntomas, impedanciometría y pH-metría esofágica.

Selección de estudios, extracción de datos y síntesis: Se realizó la búsqueda que arrojó un total de 2731 artículos, que fueron evaluados inicialmente por título y resumen. La evaluación fue llevada a cabo de manera independiente por dos evaluadores (RC, AT). Se hizo un análisis de 20 artículos que fueron elegibles luego de descartar 2711 por los criterios de inclusión anteriormente nombrados. Luego de la evaluación de la metodología 15 de ellos fueron incluidos finalmente para el análisis en el programa RevMan⁵.

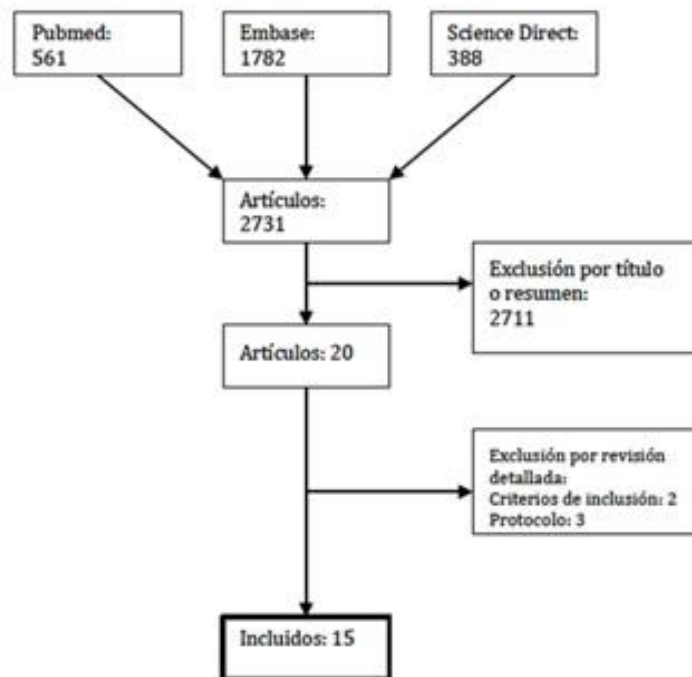
Evaluación de calidad: Después de la selección de los estudios los datos se extrajeron en un formato estandarizado y evaluado usando la herramienta *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* para ensayos clínicos controlados y estudios prospectivos¹⁵. El riesgo de sesgo y calidad del estudio calificado fue según las recomendaciones SIGN: alta calidad (++); Se cumplen la mayoría de los criterios, poco o ningún riesgo de sesgo, resultado improbable de ser cambiado por otras investigaciones), aceptable calidad (+); se cumplen la mayoría de los criterios, algunos defectos en el diseño asociados a riesgo de sesgo. La conclusión podría cambiar con otras investigaciones) y baja calidad (0; la

mayoría de criterios no se cumplen o defectos significativos en aspectos claves del diseño; su conclusión probablemente cambiaría en estudios posteriores). Los resultados de cada estudio fueron ingresados al programa RevMan 5 de la Biblioteca de Cochrane. Por último los desacuerdos fueron resueltos con la ayuda de dos expertos de acuerdo a los criterios establecidos. Se utilizó el sistema GRADE para evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de recomendación^{35,36}. El nivel de evidencia puede variar entre Alta (Es muy poco probable que nuevos estudios modifiquen la confianza que se tiene en el resultado estimado). Moderada (Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que tenemos en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado). Baja (Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que éstos puedan modificar el resultado). Muy baja (Cualquier resultado estimado es muy incierto). La fuerza de recomendación fue graduada como “fuerte” cuando el efecto deseado de la intervención claramente sobrepasaba los efectos indeseables y “debil” si los beneficios, los riesgos y los efectos indeseables mantienen un equilibrio estrecho, o existe una incertidumbre apreciable sobre la magnitud de los beneficios y riesgos.

3.Capítulo 3: Resultados

En la figura 3-1 se resume la búsqueda y el proceso de inclusión. De un total de 2731 artículos sólo 15 estudiaron los cambios en el estilo de vida. Se describirá por separado la evidencia disponible para cada recomendación en el estilo de vida y también se describirán algunos aspectos fisiopatológicos involucrados y los estudios que generaron las hipótesis de asociación entre los factores de riesgo y la ERGE.

Figura 3-1: Proceso de selección de artículos por diferentes estrategias de búsqueda.



3.1 Comida grasa:

Diversos estudios han tratado de relacionar el consumo de comidas con alto contenido de grasa y ERGE, sin embargo su asociación aún es muy discutida. Un ensayo clínico controlado comparó la sensibilidad a una sustancia ácida después de una infusión de solución salina versus una infusión de lípidos al 20%³⁷. Después de dos días no hubo diferencia en el tiempo de inicio, ni de la intensidad de los síntomas³⁷. Otro estudio comparó la ingesta de alimentos con alto y bajo contenido de grasas. Al final del estudio no se pudo asociar la concentración de contenido graso con empeoramiento del reflujo gastroesofágico, medido por pH-metría³⁸.

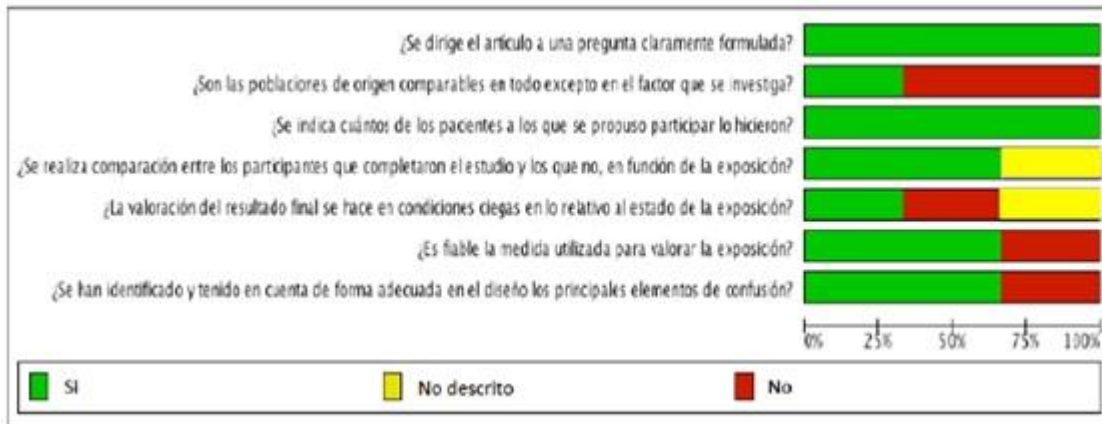
También se ha calculado el efecto de comidas con alta versus baja proporción de grasa sobre la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), relajaciones transitorias del EEI, episodios de reflujo, además de la fracción de tiempo con pH < 4.0. En 20 personas sanas se comparó por medio de un ensayo clínico las concentraciones elevadas o bajas de contenido graso en las comidas, sin encontrar ninguna diferencia significativa³⁹. Penagini et al, tampoco encontraron diferencias en los episodios de reflujo, la exposición ácida anormal del esófago, la tasa de relajaciones transitorias del EEI ni en la presión del EEI al comparar comidas con alta y baja concentración de grasa⁴⁰ en contraste con otros trabajos que sí han encontrado asociación. Meyer et al, encontró aumento de la sensibilidad al ácido luego de la infusión de grasa⁴¹. Holloway et al, no encontró efecto significativo sobre la presión del EEI pero en personas con ERGE hubo mayor frecuencia de episodios de reflujo y de relajaciones transitorias del EEI comparado con personas sanas⁴². En un estudio más reciente se encontró que en personas sanas, la infusión intraduodenal de grasa disminuyó la presión del EEI y aumentó la exposición a ácido comparado con la infusión de proteínas o de carbohidratos⁴³. En otro ensayo clínico que evaluó diferentes concentraciones de grasa y de calorías, se encontró que el reflujo se relacionaba con la cantidad de calorías y no con la concentración de grasa⁴⁴. Con base en las investigaciones disponibles no hay evidencia que apoye disminuir el contenido de grasa en las comidas en pacientes con ERGE y además en ellos no hay estudios que específicamente evalúen el impacto de la disminución del contenido de grasas en la dieta.

(Recomendación: debil, Nivel de evidencia: Bajo)

Figura 3-2: Evaluación de la calidad de los ensayos clínicos incluidos en la revisión sistemática de la literatura.



Figura 3-3: Evaluación de la calidad de los estudios prospectivos incluidos en la revisión sistemática de la literatura.



3.2 Comida picante

La comida picante se ha relacionado como uno de los mas frecuentes precipitantes de ERGE dentro de la población como fue mencionado inicialmente por Nebel et al⁴⁵ En Brasil, en un estudio observacional también se describió que la comida picante precipitaba de reflujo en el 11.7 % de las personas con ERGE⁴⁶ y en dos estudios de Pakistán esa comida precipitaba reflujo en la mayoría de los pacientes^{47,48}. En Corea, Song JH et al, evaluaron el efecto de los alimentos sobre la ERGE con un cuestionario y encontraron un riesgo de 9%, (OR de 1.09IC95% 1.02-1.16)⁴⁹. Sin embargo a diferencia

de los estudios anteriores Pandeya et al, no encontraron ninguna asociación entre el picante y la ERGE⁵⁰. El análisis global indica que no hay consistencia entre el consumo de comida picante y la ERGE y no es posible recomendar suspender su consumo para la mejoría de los síntomas.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.3 Bebidas carbonatadas

Las bebidas carbonatadas se han considerado precipitantes de la ERGE, aunque existe controversia. En algunos estudios en voluntarios sanos han encontrado que esas bebidas encuentran que comparado con bebidas como el agua pueden disminuir la presión de EEI⁵¹, además de aumentar las relajaciones transitorias⁵². En la población con ERGE también se ha buscado esa relación por medio de estudios descriptivos, encontrando que existe asociación entre el consumo de estas bebidas y ERGE^{53,54}. Otro estudio con personas sanas evaluó el efecto de bebidas con diferentes concentraciones de dióxido de carbono, sin embargo no encontró que aumentara el reflujo comparado con otras bebidas sin dióxido de carbono⁵⁵. No se han publicado estudios que evalúen el efecto de suspender estas bebidas para mejorar la ERGE. No hay datos consistentes que apoyen recomendar a los pacientes que eviten su consumo.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.4 Menta

La menta se utiliza como saborizante y también se ha pensado que tiene relación con el reflujo gastroesofágico, pero los estudios no han logrado demostrar una asociación concreta. Bulat et al, investigó en personas sanas el efecto de diferentes dosis de menta verde en el EEI y no encontró cambios sobre la presión del EEI ni sobre reflujo⁵⁶. No hay otros apoyen la recomendación de suspender su consumo para el control de la ERGE.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.5 Chocolate

Una de las primeras investigaciones que evaluó el efecto del chocolate en el reflujo se realizó en 1975 en 9 personas voluntarias sanas. Después de ingerir 120 mL de chocolate, la medición de la presión del EEI mostró una disminución significativa desde su estado basal (14.6 +/- 1.1 mm Hg hasta 7.9 +/- 1.3 mm Hg, [P < 0.01])⁵⁷. Otro estudio con 6 voluntarios encontró efecto sobre la longitud del EEI luego de la ingesta de chocolate⁵⁸. Posteriormente Murphy et al, evaluó el efecto de la ingesta en la pH-metría esofágica y encontró un incremento significativo de la exposición anormal a ácido con respecto a otras bebidas⁵⁹. Sin embargo, otros 2 estudios en pacientes con ERGE no encontraron que el chocolate fuera un factor de riesgo para los síntomas^{54,60}. Adicionalmente no se ha encontrado ningún estudio que evalúe el efecto de suspender el chocolate en pacientes con ERGE.

(Recomendación: debil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.6 Cítricos

Algunos estudios han encontrado que la ingesta de jugos cítricos aumenta la pirosis en pacientes con ERGE y en algunas poblaciones también se ha reconocido como un precipitante de los síntomas^{45,61,62}. Otro estudio encontró que en personas sanas la longitud del EEI disminuía luego de la ingesta de 240 mL de jugo de naranja⁵⁸. En contraste, otras investigaciones no encontraron que se afectaran los síntomas⁶⁰, ni la longitud del EEI en pacientes con ERGE⁶³. También se ha relacionado su efecto a otros factores diferentes a la acidez, ya que en un estudio los pacientes presentaron síntomas luego de la ingesta de jugo de naranja con un pH neutro⁶⁴. Al día de hoy no hay estudios que evalúen la suspensión de este tipo de bebidas sobre la ERGE.

(Recomendación: debil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.7 Alcohol

Desde hace décadas el consumo de alcohol ha sido asociado con aparición de síntomas gastrointestinales. Hogan et al, fue uno de los primeros en documentar una disminución de la presión del EEI después de la ingesta de alcohol⁶⁵. Así mismo, otros efectos se han relacionado con el consumo de alcohol tales como el incremento de la secreción de ácido, la reducción de la longitud del EEI, el aumento de la relajaciones espontaneas del

EEl, las alteraciones de la motilidad esofágica y el vaciamiento gástrico⁶⁶. Algunos estudios en personas sanas han evidenciado aumento de los síntomas y disminución del pH esofágico⁶⁷⁻⁷⁰. También se ha encontrado asociación entre el consumo de alcohol y la ERGE⁷¹⁻⁷⁹. Entre pacientes que han consumido AINES recientemente, se ha encontrado relación entre el mayor consumo de alcohol y el aumento de la pirosis⁸⁰. Sin embargo, otros estudios observacionales no han encontrado al consumo de alcohol como factor de riesgo para ERGE⁸¹⁻⁸³. Solo un estudio evaluó prospectivamente la suspensión de su consumo. A los 6 meses se comprobó que luego de abstinencia al alcohol hubo mejoría en los trastornos de la motilidad esofágica sin embargo las alteraciones de la pH-metría y los síntomas persistieron sin cambios⁸⁴. Con la evidencia actual no es posible recomendar la abstinencia de alcohol con el fin de mejorar el reflujo gastroesofágico.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.8 Café/Cafeína

Igual que otras sustancias, el consumo de cafeína se ha considerado un precipitante de los síntomas en pacientes con ERGE. Feldmann et al, encontraron que la pirosis posprandial estaba significativamente asociada al consumo de café⁶¹. Igualmente en pacientes con esofagitis, se encontró una asociación entre el café y el inicio de los síntomas⁶⁴. Thomas et al, encontraron que tanto en participantes sanos como en quienes tenían ERGE, el consumo de café en ayunas o después del consumo de alimentos, producía un descenso significativo de la presión del EEI⁸⁵. Cuando este mismo parámetro fue evaluado por Salmon et al, no encontró este mismo descenso en ayunas, siendo solo significativo el cambio de la presión de EEI si el consumo de café era postprandial, y no se pudo descartar que el efecto haya sido por la ingesta de alimentos⁸⁶. Nilsson et al, en un estudio de prevalencia realizado en una población de Noruega, encontró incluso un efecto protector de las personas que tomaban más de 7 tazas al día comparado con aquellos que solo tomaban < 1 taza al día (OR 0.6; IC 95% 0.4 - 0.7)⁸¹. Algunas encuestas que se han realizado han fallado en encontrar asociación^{79,82,87}. En un estudio reciente realizado en Japón con 8,013 personas de las cuales 5,451 consumían café, no se encontró una asociación con esofagitis ni con ERGE no erosiva con un OR de 0.84 (0.70-1.01, $p < 0.057$) y 0.93 (0.79-1.10, $p < 0.408$) respectivamente⁸⁸. Un ensayo clínico realizado en pacientes con reflujo y en controles

sanos, en el cual se comparó la ingesta de café versus agua caliente no encontró diferencias en la aparición de síntomas, en la pH-metría, ni los parámetros de la manometría esofágica⁸⁹.

El proceso de decafeinización también ha sido objeto de estudio, inicialmente con personas sanas encontrando que quienes tomaban el café descafeinado tenían menos reflujo, lo cual no se evidenció en quienes tomaron te descafeinado, generando hipótesis sobre otros componentes del café implicados en la fisiopatología⁹⁰. Posteriormente se realizó un ensayo clínico aleatorizado, con pacientes que tenían ERGE encontrando una disminución significativa de la fracción de tiempo de pH esofágico < 4.0 en quienes tomaban café descafeinado comparado con quienes tomaban café regular⁹⁰. Este estudio fue de muy corta duración y con limitaciones para controlar todos los factores de confusión y por lo tanto no permite estimar el efecto de esta bebida sobre el comportamiento de la ERGE.

Los hallazgos encontrados, son poco contundentes y no se puede llegar a una conclusión acerca de una recomendación sobre el consumo de café o no. Faltan estudios de mejor calidad y tiempo de seguimiento para concluir que la suspensión de café o de la cafeína mejora los síntomas en pacientes con reflujo gastroesofágico.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.9 Fumar

Se han descrito múltiples mecanismos por medio de los cuales fumar podría generar reflujo gastroesofágico. Algunos estudios han demostrado que fumar puede reducir la presión del EEI⁹¹⁻⁹³, además de disminuir la secreción de bicarbonato en la saliva, lo cual podría llevar a una menor neutralización del ácido intraesofágico^{94,95}. En algunos pacientes podría generar reflujo gastroesofágico directamente debido a incrementos de la presión intraabdominal por tos o inspiraciones profundas⁹⁶. Los fumadores comparados con no fumadores tienen mayor riesgo de presentar reflujo gastroesofágico sintomático de acuerdo a varios estudios poblacionales⁹⁷⁻¹⁰³. Wang et al, halló en una encuesta que las personas fumadoras tenían mayor asociación con ERGE (OR = 1.27; IC, 1.17-1.38), siendo aun mas grande en quienes fumaban mas de 1 paquete de cigarrillos al día (OR = 4.94; CI, 3.70-6.61)⁷⁹. Nilsson et al, en un estudio prospectivo encontró una asociación dosis dependiente, así, los que fumaban diariamente durante más de 20 años tuvieron

mayor asociación que quienes lo hicieron por menos de un 1 año (OR 1.7; 95% IC 1.5 – 1.9). Además quienes fumaron mas de 50.000 cigarrillos también tuvieron mayor asociación que quienes solo fumaron < 100 cigarrillos (OR 1.6; 95% IC 1.4 – 1.8)⁸¹. Sin embargo, algunos estudios han reportado resultados diferentes. Pehl et al, compararon pacientes fumadores (algunos de ellos se abstuvieron de fumar durante el estudio) con no fumadores por medio de pH-metria y un cuestionario y no encontraron diferencias en los episodios de reflujo ni en la fracción de tiempo de pH esofágico < 4.0 entre los que se mantuvieron fumando, los que se abstuvieron de fumar y los no fumadores¹⁰⁴. Tres estudios prospectivos tampoco demostraron asociación entre fumar y aumento de reflujo gastroesofagico¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Un estudio que se realizó en 14 fumadores que se abstuvieron de fumar por 48 horas, encontró un aumento de los episodios de reflujo luego de reiniciar el hábito de fumar¹⁰⁸.

Recientemente se realizó un estudio prospectivo en el cual se analizó el efecto que tendría dejar de fumar sobre los síntomas del reflujo gastroesofágico¹⁰⁹. Después de 11 años de realizar una encuesta a 58,869 personas, se hizo la segunda a 44,997 (29,610 hicieron parte de las dos). Se incluyeron aquellos pacientes que tenían síntomas severos en la primera encuesta (1553) y que además fumaban (486). Se compararon los pacientes que seguían fumando contra quienes dejaron de fumar (pacientes expuestos). Al final se halló una correlación entre dejar de fumar y mejoría de la sintomatología, sin embargo solo se vio este efecto en aquellos que tomaban al menos 1 medicamento anti reflujo por semana y con índice de masa corporal normal (OR 5.67; 95 % IC: 1.36 – 23.64)¹⁰⁹.

Este es el único estudio que ha analizado prospectivamente el efecto de suspender el hábito de fumar sobre los síntomas de reflujo, sin embargo por tratarse de un estudio observacional no es posible realizar una relación de causalidad.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.10 Cenar tarde en la noche

Fujiwara et al¹¹⁰, en un estudio de casos y controles examinó la asociación entre ERGE y la hora de cenar antes de ir a dormir. El OR (ajustado para IMC, hábito de fumar y tomar

alcohol) para presentar reflujo en quienes la cena fue menos de 3 horas antes de ir a dormir fue de 7.45 (IC 95% 3.38–16.4) comparado con un intervalo de más de 4 horas¹¹⁰. Dos estudios experimentales han tratado de evaluar el efecto de comer a diferentes horas sobre la ERGE. Orr y Harnish, realizó un ensayo clínico con 20 personas que tenían ERGE, con pirosis al menos 4 veces por semana y 1 episodio de síntomas en la noche en los últimos dos meses. Pasaron dos noches separadas por no más de 3 semanas en un laboratorio de sueño. En una de las noches se les indicó consumir su comida habitual antes de las 1900 y en la otra noche les fue suministrada una comida estandarizada a las 2100 horas. Pasaron a dormir a las 2300 y fueron despertados a las 0600. Les fue realizada una polisomnografía en busca de alteraciones en el sueño y una pH-metría. El número de episodios de reflujo promedio no fue significativamente diferente entre cenar temprano vs tarde (3.1 vs 4.0 $p = 0.30$). Tampoco hubo diferencias en el tiempo de duración de los episodios de reflujo ni en el tiempo total de $pH < 4.0$ (6.9 min vs 10.8 min $p = 0.14$ y 14.8 vs 21.3 $p = 0.15$). No hubo diferencias en los parámetros polisomnográficos entre los 2 horarios de comidas. Hay que tener en cuenta que en este estudio la comida previa a las 1900 no fue estandarizada, y les fue permitido ir al laboratorio en 2 noches separadas hasta por 3 semanas permitiendo mayor variabilidad¹¹¹.

Piesman et al, en un ensayo clínico aleatorizado, asignó unos pacientes a consumir sus alimentos en horas de la noche ya sea temprano o tarde (1700 vs 2100), con el esquema contrario el siguiente día. Les fue indicado ir a dormir a las 2300 y despertarse a las 0600 en ambos días y se realizó pH-metría durante las 48 horas del estudio. Se incluyeron 30 pacientes en el análisis. El promedio de tiempo previo a ir a dormir en los que estaban asignados a cenar tarde fue de 93 minutos, mientras que en los que estaban asignados a cenar temprano fue de 330 minutos. Comer tarde fue asociado con un incremento significativo del porcentaje de tiempo con $pH < 4.0$ en decúbito supino (cambio promedio, 5.2 +/- 1.6, $p = 0.002$), igualmente los episodios aumentaron significativamente (cambio promedio 4.8 +/- 2.3, $p = 0.021$). En un análisis por subgrupos, los pacientes con esofagitis (11/30) y con hernia hiatal (14/30) tuvieron un aumento significativo del reflujo en supino. No hubo diferencias significativas en cuanto a los síntomas. El horario del almuerzo aunque fue temprano pudo haber interferido con la cena generando mayor distensión y reflujo¹¹². Estos dos estudios no permiten concluir

que el horario de la cena pueda influir sobre los síntomas en pacientes con ERGE, por lo tanto no se puede recomendar esta conducta como medida terapéutica.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.11 Obesidad y pérdida de peso

Múltiples hipótesis se han formulado acerca del papel que tiene la obesidad en la ERGE. El más importante de todos es la mayor cantidad de relajaciones transitorias del EEI. Esta alteración se ha visto más frecuentemente en las personas con IMC elevado^{113,114}. Otros de los mecanismos descritos son el aumento de la presión intraabdominal, que a su vez generaría aumento de la presión intragástrica y la predisposición de las personas obesas a tener hernia hiatal¹¹⁵⁻¹¹⁸. Se ha observado alteraciones en la motilidad esofágica en los pacientes con sobrepeso y obesidad¹¹⁹⁻¹²². Múltiples estudios han buscado si hay relación entre ERGE y sobrepeso. Muchos han encontrado una asociación significativa entre un IMC elevado o perímetro abdominal aumentado con reflujo gastroesofágico^{81,87,98,123-126}, dentro de estos 2 metaanálisis^{33,127}, mientras que otros no encuentran tal relación¹²⁸⁻¹³¹. 6 investigaciones evaluaron el efecto de la reducción de peso sobre la mejoría del reflujo gastroesofágico, 4 ensayos clínicos y 2 estudios prospectivos. Mathus-Vliegen et al, realizó un ensayo clínico controlado, en el cual incluyó 32 pacientes obesos (IMC 44.3 +/- 1.3 Kg/m²) para ser asignados a recibir tratamiento con un balón intragástrico por 13 semanas o un balón intragástrico falso, sumado a cambios en la dieta y ejercicio con el fin de reducir peso. El estudio fue doble ciego durante las primeras 13 semanas. Se realizó pH-metría y manometría durante el estudio. Al comparar los pacientes asignados al balón intragástrico falso con los datos obtenidos 13 semanas después de haber recibido la terapia y haber tenido una reducción del peso del 9.7 +/- 3.9%, se encontró un aumento significativo de la longitud del EEI (cm, 3.0 +/- 0.7 hasta 3.6 +/- 0.7 p < 0.05), disminuyó el tiempo de pH < 4.0 en posición de pie (8.0% +/- 3.9 hasta 5.5% +/- 4.1). Luego de 13 semanas todos los pacientes recibieron tratamiento con balón intragástrico. Teniendo en cuenta el diseño del estudio, no se tomaron los datos de la comparación entre los 2 grupos, sino la comparación intragrupo antes y después de la terapia (balón intragástrico falso). No se puede excluir el efecto de otros factores sobre la mejoría del reflujo, como la ingesta de alimentos bajos en grasa¹³². De igual forma que en el estudio anterior Mathus-Vliegen et al, incluyó 43

pacientes con ERGE y obesidad, aleatorizados a tratamiento con balón intragástrico falso o verdadero por 13 semanas. Se realizaron estudios de pH-metría antes y después del tratamiento. Al inicio, se lograron registrar datos de 42 pacientes, con IMC promedio de 43.4 Kg/m², edad promedio de 41.4 años. 22 de ellos tenían alguna evidencia de reflujo y la fracción de tiempo de pH < 4.0 (total, bipedestación y en supino) fue significativamente mayor en los pacientes obesos comparado con los valores de referencia, sin embargo el reflujo no tuvo una correlación significativa con el peso. Luego de 13 semanas de tratamiento en los pacientes que fueron tratados con balón gástrico falso, hubo una reducción de peso del 9.7%, y una reducción significativa del tiempo de pH < 4.0 (5.60% al inicio y 3.72% a las 13 semanas <0.05)¹³³. No se puede excluir el efecto de una comida con bajo volumen y baja en grasa sobre la mejoría de los parámetros de reflujo, además de que no se comparó con un grupo control. Fraser-Moodie et al, en un estudio no controlado, siguió a 34 pacientes con un peso promedio de 83.4 Kg, IMC de 23.5 Kg/m² y con síntomas de reflujo gastroesofágico en los últimos 6 meses. Se les dio recomendaciones sobre dieta sin realizar ningún otro cambio en el estilo de vida. Luego de 6 semanas de seguimiento, disminuyó el peso y el IMC significativamente a 80.6 kg y 21.8 kg/m², respectivamente. Los síntomas que inicialmente estaban presentes en todos los pacientes pasaron de un score promedio de 5.4 (3-10) hasta 1.8 (p < 0.001). 27 (80%) pacientes fueron aquellos que disminuyeron peso (4.0 Kg) y mejoraron sintomatología (75%)¹³⁴. Recientemente Mandeep et al, en un estudio de cohortes con 332 pacientes, 124 (37%) tenían ERGE, en promedio 46 años, con peso, IMC y perímetro abdominal de 101 (+/-18) kg, 35 (+/-5) kg/m² y 103 (+/-13) cm respectivamente. Fueron incluidos en un programa estructurado de pérdida de peso. Las estrategias incluyeron modificaciones en la dieta, aumento en la actividad física y otros cambios comportamentales. Luego de 6 meses de seguimiento 97% de las personas redujeron el peso, entre quienes tenía ERGE, 81% tuvieron una reducción en el Score de síntomas (65% resolución completa y 15% resolución parcial). Hubo una correlación positiva entre el grado de pérdida de peso y el cambio en el Score de síntomas a los 6 meses de seguimiento, hubo una mejoría significativa en los síntomas de reflujo con un porcentaje de pérdida de peso (Coeficiente de correlación de Pearson, $r = 0.17$, $P < 0.05$). En este estudio no hubo pacientes control, ya que casi todos (97%) disminuyeron peso. Solo el 37% de las personas tenían ERGE. El programa incluyó varias medidas como cambios en la dieta, ejercicio físico y cambios comportamentales y la contribución de cada medida sobre los síntomas no pudo ser evaluada¹³⁵. Kjellin et al, probó la

hipótesis con 20 pacientes con ERGE. Fueron aleatorizados a recibir por 6 semanas una dieta muy baja en calorías con supervisión continua (Grupo A) mientras el otro grupo solo recibía recomendaciones generales (Grupo B). Les fue realizado manometría, endoscopia, pH-metría y cuestionario estandarizado para síntomas de reflujo. Luego de 6 meses hubo una reducción significativa en el grupo A (10.8 +/- 1.4 kg), mientras fue muy poca en el grupo B (-0.6 +/- 0.7 kg). No hubo diferencias significativas en los cambios de los síntomas. No hubo reducción del reflujo según la pH-metría¹³⁶. Este estudio no encontró diferencias significativas objetivas ni subjetivas de reflujo luego de la reducción de peso, sin embargo se evaluó en pacientes que tenían libre acceso a medicamentos durante el estudio, además de escaso número de personas incluidas. Recientemente se publicaron los resultados de un estudio prospectivo que hizo parte del estudio HUNT donde fueron encuestados en la primera y segunda parte a 58,869 y 44,997 respectivamente de los cuales 29,610 participaron en ambos cuestionarios. Al inicio 9,299 reportaron algún grado de reflujo, 1,553 (5.2%) de ellos reportaron reflujo severo. Se realizó un análisis estratificado según el uso de medicamentos para el reflujo (menos de 1 vez por semana o al menos una vez por semana) y se encontró que en aquellos que no utilizaban medicamentos o lo hacían menos de 1 vez por semana hubo un incremento en el OR ajustado para mejoría entre quienes habían disminuido su IMC > 3.5 unidades comparado con quienes tenían un cambio menor de 0.5 unidades (OR 1.98, 95 % IC 1.45 – 2.72). El incremento en el OR fue mayor para quienes tomaban medicamentos al menos 1 vez por semana (OR 3.95, 95 % IC 2.03 – 7.65). Al evaluar la cohorte de reflujo severo, hubo un OR ajustado significativo para ausencia de reflujo severo (sin síntomas en el seguimiento) en quienes consumían medicamentos al menos 1 vez por semana y tenían reducción de IMC > 3.5 comparado con quienes no tuvieron reducción (OR 3.11, 95 % IC 1.13 – 8.58)¹³⁷. Por el diseño del estudio se pueden presentar varios sesgos, ya que debido al largo tiempo de seguimiento no se puede evaluar las fluctuaciones de los síntomas entre las 2 encuestas así como hubo una gran pérdida de pacientes. Algunos pacientes fueron incluidos luego de haberseles enviado una encuesta a la casa y haber informado ellos mismos el peso y talla siendo probable que puedan aportar datos erróneos. Los resultados encontrados son controversiales con datos provenientes de estudios con limitaciones metodológicas.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Moderado)

3.12 Ejercicio

Se incluyeron 3 estudios que han evaluado el efecto del ejercicio sobre los síntomas de reflujo, 2 de ellos investigaron si los entrenamientos de los músculos de la inspiración podían mejorar los síntomas, mientras que el otro evaluó algunos ejercicios de inclinación sobre el reflujo. Sodhi et al¹³⁸, investigaron el efecto de ejercicios con inclinación en los que se incluían tocarse los pies desde 3 diferentes posiciones (sentado, parado y acostado). Incluyó 25 pacientes con ERGE a quienes les realizó un cuestionario sobre los síntomas, pH-metría por 48 horas (24 horas previas al estudio y 24 horas el día de los ejercicios), manometría esofágica y endoscopia de vías digestivas altas. De los 25 pacientes, 14 tenían reflujo en posición de pie, 4 en supino y 7 en ambas posiciones. No hubo diferencias en la pH-metría antes y durante el ejercicio [tiempo de reflujo % pH < 4.0, 0.0 (0-60) y 0.0 (0-80) p = 0.71] en aquellos que tenían solo reflujo en posición de pie, mientras que si fue significativa la diferencia en el grupo combinado (reflujo en supino (4) + reflujo en ambas posiciones (7)) con un tiempo de pH esofágico antes y durante el ejercicio de 13 % (0-53) y 0.0 % (0-42), respectivamente (p=0.008). Hay que tener en cuenta que los pacientes del grupo combinado comparado con el grupo de reflujo en posición de bipedestación tenían una menor presión del EEI, que fue 7.0 (DE 2.8) y 19.6 (DE 6.8) mmHg (p=0.001), respectivamente, lo que puede influir en la diferencia entre estos 2 grupos. Hubo una baja correlación entre síntomas y episodios de reflujo¹³⁸. Un programa de entrenamiento de los músculos de la respiración fue evaluada en pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico no erosiva. Inicialmente fueron incluidos 19 personas que fueron aleatorizados a recibir ejercicios de respiración o no recibirlos durante 4 semanas¹³⁹. Les realizaron endoscopia de vías digestivas altas, pH-metría y manometría antes de iniciar el protocolo y luego de terminar los ejercicios se repitieron los últimos dos exámenes. El ejercicio consistió en entrenamientos supervisados por expertos que llevaron al paciente de una respiración torácica a una respiración abdominal, que aumenta las contracciones del diafragma. No hubo diferencias en la fracción de tiempo de pH < 4.5 (9.1 ± 1.3 % vs. 10.7 ± 1.8 %) entre los 2 grupos. Después del primer mes hubo un descenso significativo en el grupo que recibió entrenamiento (fracción de tiempo pH < 4.5%: 4.7 ± 0.9 % , P < 0.05), mientras que en el grupo control no se evidenció, sin embargo la comparación entre los dos grupos no fue significativa. A los pacientes les fue permitido utilizar inhibidores de bomba de protones a demanda. No hubo diferencias entre las medidas de la manometría antes y después del

entrenamiento. Una vez finalizadas las primeras 4 semanas de entrenamiento los 19 pacientes fueron enseñados a realizar los ejercicios y luego de 9 meses de seguimiento solo 11 continuaron las recomendaciones. Entre los pacientes que continuaron con el entrenamiento hubo un descenso significativo en el Score de síntomas (Antes 15.1 ± 2.2 y después 9.7 ± 1.6 , $P < 0.05$), diferente a los 8 que no continuaron con el entrenamiento pues no tuvieron diferencias. El uso de medicamentos a demanda disminuyó significativamente en el grupo del entrenamiento después de 9 meses desde 98 ± 34 a 25 ± 12 mg / semana ($P < 0.05$). Quienes no continuaron con el entrenamiento no tuvieron tal cambio (179 ± 31 antes y 144 ± 40 después)¹³⁹. Este estudio presentó como limitaciones el escaso número de pacientes y la incapacidad de lograr cegar a los pacientes a la intervención. Otro estudio en 12 pacientes con ERGE y 7 voluntarios sanos evaluó si el entrenamiento de los músculos inspiratorios podía mejorar la función motora de la unión gastroesofágica y el reflujo gastroesofágico. Luego de realizarles estudios manométricos y pH-metría iniciaron un programa de entrenamiento de los músculos inspiratorios por 2 meses. Al terminar el entrenamiento el grupo de pacientes con ERGE disminuyó el Score de pirosis y regurgitación [3 (3–4) vs 0 (0–0.7), $P < 0.003$; y 2.5 (1–3.7) vs. 0 (0–0), $P < 0.008$, respectivamente]. El número de relajaciones transitorias del EEI disminuyó [8.5 eventos/h (4–17) vs. 7 eventos/h (2–13), $P < 0.032$]. El tiempo total de exposición anormal al ácido antes y después del entrenamiento fue similar en el esófago proximal (10.4 ± 4.4 vs. 12.5 ± 4.1 min, respectivamente, $P < 0.751$) y distal (50.9 ± 15.1 vs. 56.9 ± 13.1 min, respectivamente, $P \pm 0.765$). Si hubo una reducción en la progresión proximal del reflujo después del entrenamiento [-8 (-16; 5) vs. -10 (-28; -3), $P < 0.04$]¹⁴⁰. Este estudio fue realizado con pacientes diagnosticados con ERGE y algunos voluntarios sanos, por lo tanto no se comparó la terapia en estudio con un grupo de similares características, tampoco se pudo cegar los pacientes al tratamiento.

(Recomendación: débil, Nivel de evidencia: Bajo)

3.13 Cabecera de la cama elevada y manejo postural

Esta medida se ha tenido en cuenta, ya que se considera que diferentes posiciones, como acostarse pueden empeorar el reflujo gastroesofágico al facilitar que pase el contenido gástrico al esófago. Hacia 1977 se encontró asociación entre acostarse con la

cabecera de la cama elevada y mejoría del reflujo¹⁴¹. Khan et al¹⁴², realizaron un ensayo clínico en el cual incluyó 71 personas con síntomas nocturnos pero solo fueron aceptados quienes tenían reflujo en supino luego de realizarles pH-metría (24). Durante 7 días (2 en el hospital y 5 en la casa) se les indicó poner un bloque de madera de 20 cm de alto por debajo de la cabecera de la cama para elevarla, 20 siguieron la recomendación al finalizar el periodo. El promedio (DE) de la fracción de tiempo de pH < 4.0 en día 1 y el día 7 fue 15.0 (8.4) y 13.7 (7.2), respectivamente (P = 0.001). En el día 1, 14 pacientes tenían pirosis moderada, 5 moderada-severa y 1 severa, mientras que al completar los 7 días, 12 tenían pirosis moderada, 7 leve y 1 tuvo resolución completa¹⁴². En cuanto al manejo postural, Khoury et al¹⁴³, investigó el efecto sobre el reflujo gastroesofágico de las posiciones corporales. 10 pacientes con diagnóstico de ERGE fueron incluidos en el estudio, fueron monitorizados durante una noche por pH-metría y un sensor de movimiento. El porcentaje de tiempo de pH < 4.0 fue mayor en decúbito lateral derecho (mediana 18.1, 7.4 – 44.4) (p < 0.003) comparado con decúbito lateral izquierdo (mediana 0.9, 0 – 4.5) y posición en prono (mediana 1.4, 0–4.5). También el tiempo de aclaramiento del ácido esofágico fue mayor en decúbito lateral derecho que en el resto de posiciones. El número de episodios de reflujo por hora fue mayor en posición supino comparado con las demás posiciones. No hubo evaluación de los síntomas durante el estudio¹⁴³.

Hasta el momento ningún estudio clínico aleatorizado ha logrado demostrar que estas medidas logren impactar sobre la sintomatología de los pacientes con ERGE por lo tanto se dificulta la recomendación de estas conductas a largo plazo, teniendo en cuenta que podrían interferir de manera significativa en la calidad de vida.

(Recomendación: debil, Nivel de evidencia: Bajo)

4. Capítulo 4: Discusión

El reflujo gastroesofágico es una enfermedad con gran prevalencia en la población adulta y clásicamente relacionada con ciertos alimentos, hábitos alimenticios y costumbres. Múltiples estudios han buscado la asociación entre esta enfermedad y algunos desencadenantes, sin embargo, la información obtenida no muestra asociación contundente. Del mismo modo se ha investigado si algunos cambios en el estilo de vida pueden influir sobre la mejoría de la ERGE, generando una alternativa y ayuda al manejo farmacológico, así como alivio económico a los sistemas de salud.

Algunos factores dietéticos (consumir bebidas carbonatadas, menta, chocolate, cítricos, comidas grasas y comidas picantes) no tienen estudios adecuadamente diseñados ni evidencia para apoyar que la suspensión de los mismos pueda tener efecto positivo sobre una persona con ERGE. Los estudios sobre el café y la cafeína han dado resultados contradictorios con respecto a la provocación de los síntomas de la ERGE y por lo tanto, la recomendación de suspender esta bebida no tiene suficiente para apoyarla. Dejar de fumar cigarrillo fue evaluado en un estudio prospectivo encontrando relación y disminución de los síntomas severos solo en personas con IMC normal, que tomaban medicamentos para el reflujo al menos una vez por semana¹⁰⁹. Por su diseño metodológico no se puede concluir que hay una relación causal entre dejar de fumar y mejoría de sintomatología. El horario de comida se ha investigado, encontrándose resultados contradictorios. Mientras un estudio muestra que no hay diferencia significativa entre ir a dormir cerca o lejos de la comida¹¹¹, hay otro que encontró mayor reflujo entre quienes cenaron cerca de la hora de dormir, aunque tampoco hubo cambio en la sintomatología¹¹². Los hallazgos son contradictorios, y no se puede concluir que haya relación entre un horario de la comida y la mejoría de los síntomas de reflujo. Tampoco encontramos evidencia concluyente con otras medidas como elevar la cabecera de la cama. Solo encontramos un ensayo clínico no controlado a favor de la

mejoría de los síntomas¹⁴². Una de las medidas más investigadas fue disminuir de peso, ya que la relación de sobrepeso/obesidad y ERGE ha sido bastante estudiada y en muchos casos encontrando una asociación positiva. Seis estudios (4 ensayos clínicos y 2 cohortes prospectivas) buscaron la asociación entre disminuir de peso con la mejoría en el reflujo gastroesofágico. Dos ensayos clínicos que compararon a los participantes antes y después de disminuir de peso encontraron mejoría del reflujo^{132,133}, pero en otro no se encontró esta asociación¹³⁶. En dos ensayos clínicos que evaluaron los síntomas, se obtuvieron resultados opuestos^{134,136}. En los dos estudios prospectivos se encontró mejoría de los síntomas entre quienes habían disminuido de peso^{135,137}. Estos ensayos clínicos tenían varias dificultades metodológicas al no ser controlados o tener un número pequeño de participantes para encontrar diferencias. De igual forma las cohortes prospectivas podrían sufrir de sesgos de selección, de información y no tener suficiente poder para dar una asociación causal.

El ejercicio de los músculos respiratorios fue evaluado, sugiriéndose que podría mejorar la sintomatología al continuar los entrenamientos por largo plazo como lo mostró un estudio¹³⁹, o a corto plazo en otro¹⁴⁰. Otro tipo de ejercicios que al contrario podrían aumentar el reflujo son aquellos que requieran inclinación del cuerpo, con el aumento posterior de la presión intraabdominal¹³⁸.

En un ensayo clínico abierto no controlado, la posición que fue mas relacionada con mayores episodios de reflujo fue la de decúbito lateral derecho, sin embargo no hubo diferencia en la sintomatología¹⁴³.

Este trabajo de investigación tiene algunas limitaciones. En la búsqueda de las publicaciones, solo fueron incluidos artículos en inglés y español y además la búsqueda fue de los últimos 20 años. Esto podría limitar los hallazgos y la evidencia, sin embargo, se disminuyen los estudios que tenían menor calidad y eran menos rigurosos en el método diagnóstico de los participantes. Otra importante limitación es la escasa cantidad de ensayos clínicos controlados, siendo muchos de ellos de moderada/baja calidad.

5. Conclusiones

El reflujo gastroesofágico es una enfermedad que altera significativamente la calidad de vida de los pacientes¹⁴⁴, y a pesar de la pobre evidencia que existe en la literatura sobre los cambios en el estilo de vida y el efecto sobre la mejoría clínica de esta enfermedad, se siguen recomendando^{28,145}. El consumo de algunos alimentos o bebidas se ha relacionado con aumento del reflujo gastroesofágico y la sintomatología, sin embargo en el caso específico de las bebidas carbonatadas, menta, chocolate, cítricos, comidas grasas y picantes no hay estudios que respalden que la suspensión de los mismos produzca mejoría clínica de la enfermedad. Otros hábitos como suspender el café o cafeína, el cigarrillo, cenar lejos de ir a dormir, realizar ejercicio o el manejo postural no tienen suficiente evidencia a favor para recomendarlo a los pacientes. Elevar la cabecera de la cama y disminuir de peso tienen evidencia a favor, sin embargo las investigaciones que los respaldan tienen falencias en los diseños metodológicos, lo cual impide generar recomendaciones fuertes. Más ensayos clínicos controlados son necesarios para poder definir el papel real de los cambios en el estilo de vida sobre la mejoría clínica de la ERGE.

Conflictos de intereses: ninguno. Los costos de la presente investigación fueron asumidos por los autores.

A. Anexo: Cambios en el estilo de vida y reflujo gastroesofágico

Cambios en el estilo de vida y reflujo gastroesofágico						
Autor	Año	País	Diseño de estudio	Población	Recolección de datos	Efecto
Café/cafeína Pehl et al	1997	Alemania	Ensayo clínico, doble ciego, placebo- controlado, aleatorizado	17	pH-metría. Cafeína vs descafeinado.	Mejóro pH-metría
Tabaco. Ness-Jensen et al	2014	Noruega	Cohortes prospectivo.	58,869	Cuestionario. Síntomas y hábitos.	Asociación mejoría de síntomas y dejar de fumar
Comida en la noche. Piesman et al	2007	USA	Ensayo clínico aleatorizado abierto cruzado.	30	pH-metría, cuestionario. Comida tarde vs temprano.	Aumenta reflujo gastroesofágico
Orr, W. C. Et al	1998	USA	Ensayo clínico aleatorizado abierto cruzado	20	pH-metría, cuestionario. Comida tarde vs temprano.	No hay aumento de síntomas ni reflujo.
Pérdida de peso. Mathus-Vliegen et al	2003	Holanda	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado	32	pH-metría, manometría.	Mejóro reflujo y función EEI.
Mathus-Vliegen et al	2002	Holanda	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego cruzado	43	pH-metría.	Mejoría del reflujo.
Fraser-Moodie CA et al	1999	Inglaterra.	Ensayo clínico no controlado.	34	Cuestionario.	Mejoría de síntomas.
Kjellin et al.	1996	Suecia.	Ensayo clínico aleatorizado ciego, cruzado.	20	pH-metría. Cuestionario.	No efecto en síntomas ni en reflujo.
Ness-Jensen et al.	2013	Noruega.	Estudio de cohortes prospectivo.	29.610	Cuestionario.	Mejoría de síntomas.
Singh, M. et al	2013	USA	Estudio de cohortes prospectivo.	332	Cuestionario.	Mejoría de síntomas.
Ejercicio. Nobre e Souza et al.	2013	Brasil	Ensayo clínico no controlado. (ejercicios respiratorios)	19	pH-metría, cuestionario, manometría.	Reducción de síntomas y reflujo.
Eherer et al	2012	Austria.	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto. (ejercicios respiratorios).	19	pH-metría, cuestionario.	Reducción de síntomas a largo plazo.

Sodhi et al	2008	India.	Ensayo clínico no controlado. (ejercicios de inclinación)	25	pH-metría.	Aumento de reflujo.
Cabecera elevada. Khan et al	2012	India	Ensayo clínico no controlado.	24	Cuestionario, pH-metría.	Mejoría de síntomas.
Postura. Khoury et al.	1999	USA	Ensayo clínico, no controlado.	10	pH-metría.	Mayor reflujo en decúbito lateral derecho.

Bibliografía

1. Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J. & Jones, R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 1900–20; quiz 1943 (2006).
2. Kinoshita, Y., Adachi, K., Hongo, M. & Haruma, K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. *J. Gastroenterol.* **46**, 1092–103 (2011).
3. Dent, J., El-Serag, H. B., Wallander, M. & Johansson, S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* **54**, 710–717 (2005).
4. Salis, G. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. *Acta Gastroenterológica Latinoam.* **41**, 60–69 (2011).
5. Ronkainen, J. *et al.* Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**, 1725–33 (2006).
6. Becher, a & El-Serag, H. Systematic review: the association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **34**, 618–27 (2011).
7. Vakil, N. B., Traxler, B. & Levine, D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2**, 665–8 (2004).
8. Rubenstein, J. H., Scheiman, J. M., Sadeghi, S., Whiteman, D. & Inadomi, J. M. Esophageal adenocarcinoma incidence in individuals with gastroesophageal reflux: synthesis and estimates from population studies. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 254–60 (2011).
9. Havemann, B. D., Henderson, C. A. & El-Serag, H. B. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* **56**, 1654–64 (2007).
10. el-Serag, H. B. & Sonnenberg, A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. *Gastroenterology* **113**, 755–60 (1997).

11. Irwin, R. S., Curley, F. J. & French, C. L. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.* **141**, 640–7 (1990).
12. Labenz, J. *et al.* Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am. J. Gastroenterol.* **99**, 1652–6 (2004).
13. Ford, a C., Forman, D., Bailey, a G., Axon, a T. R. & Moayyedi, P. The natural history of gastro-oesophageal reflux symptoms in the community and its effects on survival: a longitudinal 10-year follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **37**, 323–31 (2013).
14. Bredenoord, A. J., Pandolfino, J. E. & Smout, A. J. P. M. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* **381**, 1933–42 (2013).
15. *www. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Accesado Septiembre 5, 2014*
16. Mittal, R. K., Holloway, R. H., Penagini, R., Blackshaw, L. A. & Dent, J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* **109**, 601–10 (1995).
17. Kahrilas, P. J. *et al.* Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* **91**, 897–904 (1986).
18. Derakhshan, M. H. *et al.* Mechanism of association between BMI and dysfunction of the gastro-oesophageal barrier in patients with normal endoscopy. *Gut* **61**, 337–43 (2012).
19. Beaumont, H., Bennink, R. J., de Jong, J. & Boeckxstaens, G. E. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut* **59**, 441–51 (2010).
20. Altomare, A., Guarino, M. P. L., Cocca, S., Emerenziani, S. & Cicala, M. Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World J. Gastroenterol.* **19**, 6523–8 (2013).
21. Souza, R. F. *et al.* Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology* **137**, 1776–84 (2009).
22. Katz, P. O., Gerson, L. B. & Vela, M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 308–28; quiz 329 (2013).
23. Moayyedi, P., Talley, N. J., Fennerty, M. B. & Vakil, N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* **295**, 1566–76 (2006).

24. Numans, M. E., Lau, J., de Wit, N. J. & Bonis, P. A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann. Intern. Med.* **140**, 518–27 (2004).
25. Johnston, B. T., Troshinsky, M. B., Castell, J. A. & Castell, D. O. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* **91**, 1181–5 (1996).
26. Johnsson, F., Joelsson, B., Gudmundsson, K. & Greiff, L. Symptoms and endoscopic findings in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* **22**, 714–8 (1987).
27. Shakhathreh, M. H. *et al.* Risk of Upper Gastrointestinal Cancers in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease After a Negative Screening Endoscopy. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* (2014). doi:10.1016/j.cgh.2014.06.029
28. Kaltenbach, T., Crockett, S. & Gerson, L. Are Lifestyle Measures Effective in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease? *Arch Intern Med* **166**, 965–971 (2006).
29. Zhang, J.-X. *et al.* Proton pump inhibitor for non-erosive reflux disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **19**, 8408–19 (2013).
30. Chiba, N., De Gara, C. J., Wilkinson, J. M. & Hunt, R. H. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* **112**, 1798–810 (1997).
31. Ren, L.-H. *et al.* Addition of prokinetics to PPI therapy in gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* **20**, 2412–9 (2014).
32. Fackler, W. K., Ours, T. M., Vaezi, M. F. & Richter, J. E. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* **122**, 625–32 (2002).
33. Hampel, H., Abraham, N. S. & El-Serag, H. B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann. Intern. Med.* **143**, 199–211 (2005).
34. Shaheen, N. & Ransohoff, D. F. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review. *JAMA* **287**, 1972–81 (2002).
35. Atkins, D. *et al.* Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. *BMC Health Serv. Res.* **4**, 38 (2004).

36. Atkins, D. *et al.* Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system. *BMC Health Serv. Res.* **5**, 25 (2005).
37. Mangano, M., Colombo, P., Bianchi, P. A. & Penagini, R. Fat and esophageal sensitivity to acid. *Dig. Dis. Sci.* **47**, 657–60 (2002).
38. Becker, D. J., Sinclair, J., Castell, D. O. & Wu, W. C. A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am. J. Gastroenterol.* **84**, 782–6 (1989).
39. Pehl, C. *et al.* Effect of low and high fat meals on lower esophageal sphincter motility and gastroesophageal reflux in healthy subjects. *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 1192–6 (1999).
40. Penagini, R., Mangano, M. & Bianchi, P. A. Effect of increasing the fat content but not the energy load of a meal on gastro-oesophageal reflux and lower oesophageal sphincter motor function. *Gut* **42**, 330–333 (1998).
41. Meyer, J. H., Lembo, A., Elashoff, J. D., Fass, R. & Mayer, E. A. Duodenal fat intensifies the perception of heartburn. *Gut* **49**, 624–8 (2001).
42. Holloway, R. H., Lyrenas, E., Ireland, A. & Dent, J. Effect of intraduodenal fat on lower oesophageal sphincter function and gastro-oesophageal reflux. *Gut* **40**, 449–53 (1997).
43. Lacy, B. E., Carter, J., Weiss, J. E. & Crowell, M. D. The effects of intraduodenal nutrient infusion on serum CCK, LES pressure, and gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol. Motil.* **23**, 631–e256 (2011).
44. Fox, M. *et al.* The effects of dietary fat and calorie density on esophageal acid exposure and reflux symptoms. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 439–44 (2007).
45. Nebel, O. T., Fornes, M. F. & Castell, D. O. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am. J. Dig. Dis.* **21**, 953–6 (1976).
46. Moraes-Filho, J. P. P., Chinzon, D., Eisig, J. N., Hashimoto, C. L. & Zaterka, S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq. Gastroenterol.* **42**, 122–7
47. Jafri, N. *et al.* Perception of gastroesophageal reflux disease in urban population in Pakistan. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* **15**, 532–4 (2005).
48. Butt, A. K. & Hashemy, I. Risk factors and prescription patterns of gastroesophageal reflux disease: HEAL study in Pakistan. *J. Pak. Med. Assoc.* **64**, 751–7 (2014).

49. Song, J. H. *et al.* Relationship between gastroesophageal reflux symptoms and dietary factors in Korea. *J. Neurogastroenterol. Motil.* **17**, 54–60 (2011).
50. Pandeya, N., Green, A. C. & Whiteman, D. C. Prevalence and determinants of frequent gastroesophageal reflux symptoms in the Australian community. *Dis. Esophagus* **25**, 573–83
51. Hamoui, N. *et al.* Response of the lower esophageal sphincter to gastric distention by carbonated beverages. *J. Gastrointest. Surg.* **10**, 870–7 (2006).
52. Shukla, A. *et al.* Ingestion of a carbonated beverage decreases lower esophageal sphincter pressure and increases frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation in normal subjects. *Indian J. Gastroenterol.* **31**, 121–4 (2012).
53. Fass, R., Quan, S. F., O'Connor, G. T., Ervin, A. & Iber, C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* **127**, 1658–66 (2005).
54. R.K., Z. *et al.* Gastro-esophageal reflux disease in Lebanese adults: Effects on quality of life and correlates. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* **20**, e289–e290 (2013).
55. R., C. *et al.* Sweetened carbonated drinks do not alter upper digestive tract physiology in healthy subjects. *Neurogastroenterol. Motil.* **20**, 780–789 (2008).
56. Bulat, R., Fachnie, E., Chauhan, U., Chen, Y. & Tougas, G. Lack of effect of spearmint on lower oesophageal sphincter function and acid reflux in healthy volunteers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **13**, 805–12 (1999).
57. Wright, L. E. & Castell, D. O. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am. J. Dig. Dis.* **20**, 703–7 (1975).
58. Babka, J. C. & Castell, D. O. On the genesis of heartburn. The effects of specific foods on the lower esophageal sphincter. *Am. J. Dig. Dis.* **18**, 391–7 (1973).
59. Murphy, D. W. & Castell, D. O. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am. J. Gastroenterol.* **83**, 633–6 (1988).
60. Terry, P., Lagergren, J., Wolk, A. & Nyrén, O. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Nutr. Cancer* **38**, 186–91 (2000).
61. Feldman, M. & Barnett, C. Relationships between the acidity and osmolality of popular beverages and reported postprandial heartburn. *Gastroenterology* **108**, 125–31 (1995).

62. Oliveria, S. A., Christos, P. J., Talley, N. J. & Dannenberg, A. J. Heartburn Risk Factors, Knowledge, and Prevention Strategies. *Arch. Intern. Med.* **159**, 1592 (1999).
63. Cranley, J. P., Achkar, E. & Fleshler, B. Abnormal lower esophageal sphincter pressure responses in patients with orange juice-induced heartburn. *Am. J. Gastroenterol.* **81**, 104–6 (1986).
64. Price, S. F., Smithson, K. W. & Castell, D. O. Food sensitivity in reflux esophagitis. *Gastroenterology* **75**, 240–3 (1978).
65. Hogan, W. J., Viegas de Andrade, S. R. & Winship, D. H. Ethanol-induced acute esophageal motor dysfunction. *J. Appl. Physiol.* **32**, 755–60 (1972).
66. Bujanda, L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. *Am. J. Gastroenterol.* **95**, 3374–82 (2000).
67. Kaufman, S. E. & Kaye, M. D. Induction of gastro-oesophageal reflux by alcohol. *Gut* **19**, 336–8 (1978).
68. Vitale, G. C. *et al.* The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA* **258**, 2077–9 (1987).
69. Rubinstein, E., Hauge, C., Sommer, P. & Mortensen, T. Oesophageal and gastric potential difference and pH in healthy volunteers following intake of coca-cola, red wine, and alcohol. *Pharmacol. Toxicol.* **72**, 61–5 (1993).
70. Grande, L., Manterola, C., Ros, E., Lacima, G. & Pera, C. Effects of red wine on 24-hour esophageal pH and pressures in healthy volunteers. *Dig. Dis. Sci.* **42**, 1189–93 (1997).
71. Rosaida, M. S. & Goh, K.-L. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective, endoscopy based study. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **16**, 495–501 (2004).
72. O'Leary, C., McCarthy, J., Humphries, M., Shanahan, F. & Quigley, E. The prophylactic use of a proton pump inhibitor before food and alcohol. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **17**, 683–6 (2003).
73. Avidan, B., Sonnenberg, A., Schnell, T. G. & Sontag, S. J. No association between gallstones and gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* **96**, 2858–62 (2001).
74. Talley, N. J. & Piper, D. W. Comparison of the clinical features and illness behaviour of patients presenting with dyspepsia of unknown cause (essential dyspepsia) and organic disease. *Aust. N. Z. J. Med.* **16**, 352–9 (1986).

75. Niu, C.-Y. *et al.* Incidence of gastroesophageal reflux disease in Uyghur and Han Chinese adults in Urumqi. *World J. Gastroenterol.* **18**, 7333–40 (2012).
76. Minatsuki, C. *et al.* Background factors of reflux esophagitis and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 10,837 subjects in Japan. *PLoS One* **8**, e69891 (2013).
77. Friedenber, F. K. *et al.* Population-based assessment of heartburn in urban Black Americans. *Dis. Esophagus* **26**, 561–9 (2013).
78. Islami, F. *et al.* Determinants of gastroesophageal reflux disease, including hookah smoking and opium use- a cross-sectional analysis of 50,000 individuals. *PLoS One* **9**, e89256 (2014).
79. Wang, J.-H., Luo, J.-Y., Dong, L., Gong, J. & Tong, M. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a general population-based study in Xi'an of Northwest China. *World J. Gastroenterol.* **10**, 1647–51 (2004).
80. Martín-de-Argila, C. & Martínez-Jiménez, P. Epidemiological study on the incidence of gastroesophageal reflux disease symptoms in patients in acute treatment with NSAIDs. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 27–33 (2013).
81. Nilsson, M., Johnsen, R., Ye, W., Hveem, K. & Lagergren, J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* **53**, 1730–1735 (2004).
82. Stanghellini, V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* **231**, 29–37 (1999).
83. Talley, N. J., Zinsmeister, A. R., Schleck, C. D. & Melton, L. J. Smoking, alcohol, and analgesics in dyspepsia and among dyspepsia subgroups: lack of an association in a community. *Gut* **35**, 619–24 (1994).
84. Grande, L. *et al.* High amplitude contractions in the middle third of the oesophagus: a manometric marker of chronic alcoholism? *Gut* **38**, 655–62 (1996).
85. Thomas, F. B., Steinbaugh, J. T., Fromkes, J. J., Mekhjian, H. S. & Caldwell, J. H. Inhibitory effect of coffee on lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* **79**, 1262–6 (1980).
86. Salmon, P. R., Fedail, S. S., Wurzner, H. P., Harvey, R. F. & Read, A. E. Effect of coffee on human lower oesophageal function. *Digestion* **21**, 69–73 (1981).
87. Zheng, Z., Nordenstedt, H., Pedersen, N. L., Lagergren, J. & Ye, W. Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology* **132**, 87–95 (2007).

88. Shimamoto, T. *et al.* No association of coffee consumption with gastric ulcer, duodenal ulcer, reflux esophagitis, and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 8,013 healthy subjects in Japan. *PLoS One* **8**, e65996 (2013).
89. Boekema, P. J., Samsom, M. & Smout, A. J. Effect of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease and healthy controls. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **11**, 1271–6 (1999).
90. Wendl, B., Pfeiffer, A., Pehl, C., Schmidt, T. & Kaess, H. Effect of decaffeination of coffee or tea on gastro-oesophageal reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **8**, 283–7 (1994).
91. Chattopadhyay, D. K., Greaney, M. G. & Irvin, T. T. Effect of cigarette smoking on the lower oesophageal sphincter. *Gut* **18**, 833–5 (1977).
92. Dennish, G. W. & Castell, D. O. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter. *N. Engl. J. Med.* **284**, 1136–7 (1971).
93. Stanciu, C. & Bennett, J. R. Smoking and gastro-oesophageal reflux. *Br. Med. J.* **3**, 793–5 (1972).
94. Kahrilas, P. J. & Gupta, R. R. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J. Lab. Clin. Med.* **114**, 431–8 (1989).
95. Trudgill, N. J., Smith, L. F., Kershaw, J. & Riley, S. A. Impact of smoking cessation on salivary function in healthy volunteers. *Scand. J. Gastroenterol.* **33**, 568–71 (1998).
96. Kahrilas, P. J. & Gupta, R. R. Mechanisms of acid reflux associated with cigarette smoking. *Gut* **31**, 4–10 (1990).
97. Tibbling, L., Gibellino, F. M. & Johansson, K. E. Is mis-swallowing or smoking a cause of respiratory symptoms in patients with gastroesophageal reflux disease? *Dysphagia* **10**, 113–6 (1995).
98. Nocon, M., Labenz, J. & Willich, S. N. Lifestyle factors and symptoms of gastro-oesophageal reflux -- a population-based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**, 169–74 (2006).
99. Isolauri, J. & Laippala, P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-oesophageal reflux disease in an adult population. *Ann. Med.* **27**, 67–70 (1995).
100. Locke, G. R., Talley, N. J., Fett, S. L., Zinsmeister, A. R. & Melton, L. J. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am. J. Med.* **106**, 642–9 (1999).

101. Haque, M., Wyeth, J. W., Stace, N. H., Talley, N. J. & Green, R. Prevalence, severity and associated features of gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N. Z. Med. J.* **113**, 178–81 (2000).
102. Wong, W. M. *et al.* Prevalence, clinical spectrum and health care utilization of gastro-oesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **18**, 595–604 (2003).
103. Watanabe, Y. *et al.* Cigarette smoking and alcohol consumption associated with gastro-oesophageal reflux disease in Japanese men. *Scand. J. Gastroenterol.* **38**, 807–11 (2003).
104. Pehl, C., Pfeiffer, A., Wendl, B., Nagy, I. & Kaess, H. Effect of smoking on the results of esophageal pH measurement in clinical routine. *J. Clin. Gastroenterol.* **25**, 503–6 (1997).
105. Kuster, E. *et al.* Predictive factors of the long term outcome in gastro-oesophageal reflux disease: six year follow up of 107 patients. *Gut* **35**, 8–14 (1994).
106. Kay, L. & Jørgensen, T. Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history, and risk factors. *Scand. J. Gastroenterol.* **29**, 2–6 (1994).
107. Schindlbeck, N. E., Klauser, A. G., Berghammer, G., Londong, W. & Müller-Lissner, S. A. Three year follow up of patients with gastrooesophageal reflux disease. *Gut* **33**, 1016–9 (1992).
108. Kadakia, S. C., Kikendall, J. W., Maydonovitch, C. & Johnson, L. F. Effect of cigarette smoking on gastroesophageal reflux measured by 24-h ambulatory esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* **90**, 1785–90 (1995).
109. 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.* **109**, 171–7 (2014).
110. Fujiwara, Y. *et al.* Association between dinner-to-bed time and gastro-esophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 2633–6 (2005).
111. Orr, W. C. & Harnish, M. J. Sleep-related gastro-oesophageal reflux: provocation with a late evening meal and treatment with acid suppression. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **12**, 1033–8 (1998).
112. Piesman, M., Hwang, I., Maydonovitch, C. & Wong, R. K. H. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am. J. Gastroenterol.* **102**, 2128–34 (2007).

113. Wu, J. C.-Y., Mui, L.-M., Cheung, C. M.-Y., Chan, Y. & Sung, J. J.-Y. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* **132**, 883–9 (2007).
114. El-Serag, H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut* **57**, 281–4 (2008).
115. El-Serag, H. B., Tran, T., Richardson, P. & Ergun, G. Anthropometric correlates of intragastric pressure. *Scand. J. Gastroenterol.* **41**, 887–91 (2006).
116. De Vries, D. R., van Herwaarden, M. A., Smout, A. J. P. M. & Samsom, M. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 1349–54 (2008).
117. Lambert, D. M., Marceau, S. & Forse, R. A. Intra-abdominal pressure in the morbidly obese. *Obes. Surg.* **15**, 1225–32 (2005).
118. Pandolfino, J. E. *et al.* Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* **130**, 639–49 (2006).
119. Jaffin, B. W., Knoepflmacher, P. & Greenstein, R. High prevalence of asymptomatic esophageal motility disorders among morbidly obese patients. *Obes. Surg.* **9**, 390–5 (1999).
120. Hong, D. *et al.* Manometric abnormalities and gastroesophageal reflux disease in the morbidly obese. *Obes. Surg.* **14**, 744–9
121. Suter, M., Dorta, G., Giusti, V. & Calmes, J.-M. Gastric banding interferes with esophageal motility and gastroesophageal reflux. *Arch. Surg.* **140**, 639–43 (2005).
122. Koppman, J. S. *et al.* Esophageal motility disorders in the morbidly obese population. *Surg. Endosc.* **21**, 761–4 (2007).
123. Nocon, M. *et al.* Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **22**, 1728–31 (2007).
124. Corley, D. A., Kubo, A. & Zhao, W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* **56**, 756–62 (2007).
125. Jacobson, B. C., Somers, S. C., Fuchs, C. S., Kelly, C. P. & Camargo, C. A. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* **354**, 2340–8 (2006).

126. Nandurkar, S. *et al.* Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **20**, 497–505 (2004).
127. Corley, D. A. & Kubo, A. Body mass index and gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **101**, 2619–28 (2006).
128. Zagari, R. M. *et al.* Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* **57**, 1354–9 (2008).
129. Talley, N. J., Howell, S. & Poulton, R. Obesity and chronic gastrointestinal tract symptoms in young adults: a birth cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* **99**, 1807–14 (2004).
130. Lagergren, J., Bergström, R. & Nyrén, O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* **47**, 26–9 (2000).
131. Andersen, L. I. & Jensen, G. Risk factors for benign oesophageal disease in a random population sample. *J. Intern. Med.* **230**, 5–10 (1991).
132. Mathus-Vliegen, E. M. H., van Weeren, M. & van Eerten, P. V. Los function and obesity: the impact of untreated obesity, weight loss, and chronic gastric balloon distension. *Digestion* **68**, 161–8 (2003).
133. Mathus-Vliegen, E. M. H. & Tygat, G. N. J. Gastro-oesophageal reflux in obese subjects: influence of overweight, weight loss and chronic gastric balloon distension. *Scand. J. Gastroenterol.* **37**, 1246–52 (2002).
134. Fraser-Moodie, C. A. *et al.* Weight loss has an independent beneficial effect on symptoms of gastro-oesophageal reflux in patients who are overweight. *Scand. J. Gastroenterol.* **34**, 337–40 (1999).
135. Singh, M. *et al.* Weight loss can lead to resolution of gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective intervention trial. *Obesity (Silver Spring)*. **21**, 284–90 (2013).
136. Kjellin, A., Ramel, S., Rössner, S. & Thor, K. Gastroesophageal reflux in obese patients is not reduced by weight reduction. *Scand. J. Gastroenterol.* **31**, 1047–51 (1996).
137. 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.* **108**, 376–82 (2013).

138. Sodhi, J. S. *et al.* Effect of bending exercise on gastroesophageal reflux in symptomatic patients. *Indian J. Gastroenterol.* **27**, 227–31
139. Eherer, A. J. *et al.* Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 372–8 (2012).
140. Nobre e Souza, M. Â. *et al.* Inspiratory muscle training improves antireflux barrier in GERD patients. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **305**, G862–7 (2013).
141. Stanciu, C. & Bennett, J. R. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion* **15**, 104–9 (1977).
142. Khan, B. A. *et al.* Effect of bed head elevation during sleep in symptomatic patients of nocturnal gastroesophageal reflux. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **27**, 1078–82 (2012).
143. Khoury, R. M., Camacho-Lobato, L., Katz, P. O., Mohiuddin, M. A. & Castell, D. O. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* **94**, 2069–73 (1999).
144. Gerson, L. B., Ullah, N., Hastie, T., Triadafilopoulos, G. & Goldstein, M. Patient-derived health state utilities for gastroesophageal reflux disease. *Am. J. Gastroenterol.* **100**, 524–33 (2005).
145. Katz, P. O., Gerson, L. B. & Vela, M. F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* **108**, 308–328 (2013).