



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Grado de acuerdo en el manejo de pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Un estudio entre especialistas miembros de la Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología (SLNG)



L. Soifer^{a,*}, J. Tawil^b, J.M. Remes-Troche^c, M.A. Valdovinos^d, M. Schmulson^e
y grupo de colaboración de ERGE de la Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología

^a Instituto Universitario CEMIC, Buenos Aires, Argentina

^b Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica GEDyT, Buenos Aires, Argentina

^c Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^d Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, CDMX, México

^e Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina-Hospital General de México, CDMX, México

Recibido el 7 de septiembre de 2020; aceptado el 11 de febrero de 2021

Disponible en Internet el 19 de julio de 2021

PALABRAS CLAVE

Enfermedad por reflujo gastroesofágico; Encuesta; Síntomas; Diagnóstico; Tratamiento

Resumen

Introducción y objetivos: Debido a sus diferentes manifestaciones clínicas, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) requiere de diversas intervenciones diagnósticas y terapéuticas. El objetivo del estudio fue evaluar el grado de acuerdo entre especialistas de Latinoamérica con respecto al manejo de la ERGE.

Material y Métodos: Se realizó un estudio transversal mediante la aplicación de un cuestionario con 42 enunciados (22 respecto a diagnóstico y 20 al tratamiento) a 56 médicos especialistas en Latinoamérica. Los enunciados se contestaron de acuerdo con 4 posibles respuestas: totalmente de acuerdo, parcialmente de acuerdo, parcialmente en desacuerdo y totalmente en desacuerdo. Se evaluó la reproducibilidad, el grado de acuerdo y concordancia mediante el índice de Kappa.

Resultados: La tasa de respuesta fue del 81% (47/56). La concordancia en general fue baja, ya que en sólo 12 enunciados (28.6%) se obtuvo un acuerdo completo. En 22 enunciados el acuerdo fue parcial (52.4%) y en 8 no hubo acuerdo (19%). Los mayores desacuerdos fueron en los siguientes temas: realizar endoscopia antes de comenzar el tratamiento, uso de inhibidor de bomba de protones (IBP) en pacientes con síntomas extraesofágicos y sin síntomas típicos, uso combinado de IBP y procinéticos.

* Autor para correspondencia. Dirección: Vergara 2646, Florida, Provincia de Buenos Aires (1602), Argentina. Teléfono: +00541144016795. Correo electrónico: lsoifer@gmail.com (L. Soifer).

Conclusiones: En este estudio encontramos que existe acuerdo entre médicos especialistas latinoamericanos para el diagnóstico y manejo de la ERGE en menos de una tercera parte de las recomendaciones consideradas como estándares. La baja concordancia puede estar relacionada con que la disponibilidad de herramientas diagnósticas, medicamentos y prevalencias de los fenotipos de la ERGE en cada país son diferentes.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Gastroesophageal reflux disease; Survey; Symptoms; Diagnosis; Treatment

Degree of agreement on the management of patients with gastroesophageal reflux disease. A study among specialists that are members of the *Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología (SLNG)*

Abstract

Introduction and aims: Due to its different clinical manifestations, gastroesophageal reflux disease (GERD) requires diverse diagnostic and therapeutic interventions. The aim of the study was to evaluate the degree of agreement among Latin American specialists, with respect to the management of GERD.

Materials and methods: A cross-sectional study was conducted through a survey with 42 statements (22 related to diagnosis and 20 to treatment) applied to 56 specialists from Latin America. There were 4 possible statement responses: in complete agreement, in partial agreement, in partial disagreement, and in complete disagreement. Reproducibility, level of agreement, and concordance were measured through the Kappa statistic.

Results: The response rate was 81% (47/56). General concordance was low, given that there was complete agreement in only 12 statements (28.6%). There was partial agreement in 22 statements (52.4%) and no agreement in 8 (19%). The following themes had the most disagreement: the performance of endoscopy before beginning treatment, the use of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with extraesophageal symptoms and with no typical symptoms, and the combined use of PPIs and prokinetics.

Conclusions: In the present study, we found that there was agreement among the Latin American specialists for the diagnosis and management of GERD in less than one-third of the recommendations considered standard. The low concordance could be related to the fact that the availability of diagnostic tools and medications, as well as the prevalence of GERD phenotypes, is different in each country.

© 2021 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las primeras causas de consulta en el primer nivel de atención médica y entre los gastroenterólogos a nivel mundial. En la actualidad, la ERGE se reconoce como una entidad clínica muy heterogénea, por lo que obliga a los médicos tratantes a tener abordajes diagnóstico y terapéutico diferentes. Para tratar de brindar un abordaje homogéneo, se han elaborado diferentes guías internacionales para el manejo de la ERGE¹⁻⁵. Es importante destacar que la mayoría de estas guías están realizadas y diseñadas para pacientes europeos y norteamericanos y que, en la ERGE, los factores socioculturales como los horarios de alimentación, la dieta y comorbilidades asociadas son diferentes en cada país. Aunque existen guías para el manejo de la ERGE en algunos países de Latinoamérica (por ejemplo, México, Centroamérica y el Caribe)^{6,7}, la heterogeneidad en la región con respecto a hábitos y costumbres, disponibilidad de recursos

y pruebas diagnósticas hace que la aplicabilidad de estas guías sea muy variable.

Además, es común que muchos gastroenterólogos en su práctica clínica diaria adopten medidas basadas en la experiencia personal que han adquirido a lo largo del trato de muchos pacientes con ERGE, y no siguen las guías o recomendaciones establecidas.

El objetivo de este estudio fue conocer el grado de acuerdo o desacuerdo entre un grupo seleccionado de especialistas de Latinoamérica sobre una serie de postulados diagnósticos y terapéuticos basados en el manejo personal que ellos emplean en los pacientes con ERGE.

Material y métodos

Diseño del estudio y población estudiada

Se realizó un estudio transversal y descriptivo en el cual se invitó a 56 gastroenterólogos de Latinoamérica,

pertencientes a la Sociedad Latinoamericana de Neurogastroenterología (SLNG), a contestar una encuesta, entre el 15 de mayo y el 30 de junio de 2020, que valora la forma en que de forma individual realizan el diagnóstico y tratamiento de la ERGE. La invitación se realizó a través de una invitación personalizada por correo electrónico considerando las siguientes características de los invitados: (a) experiencia teórica y práctica en el manejo de pacientes con ERGE (grados, investigaciones, publicaciones, posición, experiencia y premios entre otras), (b) disponibilidad y motivación para participar, y (c) trabajar en servicios (públicos o privados) en donde se brinda atención a pacientes con ERGE de forma rutinaria.

Metodología

Cinco representantes (LS, JT, JMRT, MAV, MS) del grupo de trabajo, todos miembros de la SLNG, diseñaron una encuesta entre abril y mayo de 2020, tomando en cuenta las principales guías internacionales, la disponibilidad de recursos en Latinoamérica y puntos de controversia en la práctica clínica¹⁻⁵. En una primera ronda se pidió que todos los participantes elaboraran enunciados tomando como referencia las principales guías internacionales^{2-4,6,7} y que a su juicio y experiencia pudieran representar las prácticas más comunes en el manejo de la ERGE. Así pues, se obtuvieron 37 enunciados los cuales se revisaron por pares y en caso de discrepancias o confusión un tercer experto ayudo a la conciliación. De esta manera la encuesta final estuvo conformada por 42 enunciados, de los cuales 19 fueron sobre el diagnóstico y 23 sobre el tratamiento (tablas 1 y 2). Los tópicos que se cubrieron en los enunciados fueron:

- Conducta inicial en el paciente con síntomas típicos de ERGE y buena evolución (enunciados 1 a 5)
- Conducta en el paciente con síntomas extraesofágicos (enunciados 9, 10, 11, 13, 14)
- Conducta ante la refractariedad al tratamiento con IBP (enunciados 6, 8, 12)
- Empleo de la manometría, pH metría y pH-impedanciometría (enunciados 5, 7, 12, 15, 19)
- Importancia otorgada a la dieta y al sobrepeso (enunciados 24 y 25)
- Empleo de procinéticos (enunciados 26 y 27)
- Empleo de alginatos (enunciado 28)
- Conducta frente al diagnóstico de hipersensibilidad al reflujo (enunciados 29, 30, 31, 40 y 41)
- Conducta frente al diagnóstico de pirosis funcional (enunciados 32 a 41)
- Conducta frente a la erradicación del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (enunciado 42)

Las respuestas para cada enunciado se podían responder eligiendo solamente una de 4 categorías: totalmente de acuerdo, parcialmente de acuerdo, parcialmente en desacuerdo y totalmente en desacuerdo. La encuesta se envió a través de correo electrónico y se les pidió a los participantes que la contestaran de acuerdo con lo que cada uno de ellos realiza en su práctica diaria, independientemente de las guías internacionales. Una vez que contestaron la encuesta

se les pidió que la enviaran y una semana después se les volvió a aplicar con el fin de valorar su reproducibilidad.

Análisis estadístico

La reproducibilidad de la encuesta entre la primera y la segunda evaluación con la intención de establecer la consistencia de las respuestas al replicar la encuesta en dos oportunidades fue analizada mediante índice de Kappa ponderado⁸, empleando la técnica clasificatoria de Landis y Koch⁹ (kappa < de 0.4: pobre concordancia; 0.41 a 0.60: moderada concordancia; 0.61 a 0.80: buena concordancia, y 0.81 a 1: muy buena concordancia).

El grado de acuerdo entre los encuestados fue considerado como: a) concordancia completa, cuando para cada postulado, dos terceras partes (> 66.6%) de los encuestados coincidieron en una sola de las cuatro categorías de respuesta, y b) concordancia parcial, cuando dos terceras de los encuestados (> 66.6%) coincidieron en dos de las categorías de respuesta (totalmente de acuerdo o parcialmente de acuerdo, o bien en parcialmente en desacuerdo o totalmente en desacuerdo).

Debido a que 23 de los enunciados que se utilizaron en esta encuesta coinciden en lo que algunas de las guías recomiendan (Estados Unidos, Europa, México, Centroamérica y el Caribe)^{2-4,6,7}, y se consideran patrones de referencia, comparamos las respuestas de los encuestados con estas guías. Para establecer el grado de concordancia se utilizó la misma clasificación de Landis y Koch⁹ descrita previamente.

Consideraciones éticas

Debido al carácter observacional y según las excepciones de la ley, no se solicitó consentimiento informado a los colegas participantes. No obstante, la encuesta fue totalmente voluntaria, los colegas fueron informados de los objetivos de la misma y se les solicitó su autorización para participar, de ser factible, en la publicación de los resultados y en total adherencia a las normas de protección de datos personales. Los autores declaran que este artículo no contiene información personal que permita identificar a los participantes de la encuesta.

Resultados

Respuesta global

La tasa de respuesta fue del 81% (47/56) y los participantes por país fueron: 12 de 15 (80%) en Argentina, 11 de 13 en México (84%), 6 de 10 (60%) en Brasil, 4 de 4 (100%) en Chile, 3 de 3 (100%) en Colombia, 3 de 3 (100%) en Ecuador, 3 de 3 (100%) en Guatemala, 2 de 2 (100%) en Perú, 2 de 2 (100%) en Uruguay y 1 de 1 (100%) en Nicaragua. Se excluyó una encuesta por tener información incompleta, de tal forma que de 46 encuestas se analizaron un total de 1,926 respuestas. El porcentaje de respuesta de acuerdo con las 4 categorías para cada enunciado, se observan en las tablas 1 y 2.

Tabla 1 Porcentaje de respuesta para cada uno de los 19 enunciados con respecto al diagnóstico de la ERGE

Enunciados	Totalmente de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
1) Ante síntomas típicos, sin signos y/o síntomas de alarma y buena respuesta a los IBP, nunca solicito endoscopia digestiva alta ni manometría esofágica ni monitoreo de reflujo, sin importar la duración de la ERGE	11 (24.4)	19 (42.2) *	8 (17.8)	7 (15.6)
2) A todo paciente con síntomas típicos de ERGE crónico (más de 6 meses), sin síntomas o signos de alarma, solicito una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) antes del inicio del tratamiento	10 (22.7)	17 (38.6)*	10 (22.7)	7 (15.9)
3) En pacientes con historia de ERGE sin signos ni síntomas de alarma, indico la VEDA recién si la enfermedad tiene una duración de más de 5 años	25 (54.3)*	8 (17.4)	7 (15.2)	6 (13.1)
4) A todo paciente con síntomas típicos de ERGE crónico y buena respuesta al tratamiento, en caso de efectuarle una VEDA, tomo biopsias aunque no existan signos endoscópicos.	3 (6.5)	11 (24.4)	9 (20)	22 (48.9)*
5) Ante síntomas típicos de más de 6 meses, siempre solicito monitoreo de reflujo precedido por manometría de esófago, independientemente de la respuesta al IBP	1 (2.2)	5 (11.1)	15 (33.3)	24 (53.3)*
6) Ante síntomas típicos de reflujo y ausencia de respuesta a dosis estándar de IBP, mi primer paso es evaluar si la toma de la medicación y la dosis es correcta	43 (93.5)*	3(6.5)*	0	0
7) Ante síntomas típicos y en ausencia de respuesta a IBP, mi próximo paso es solicitar la pH o pHImpedancia	15 (32.6)	25 (54.3)*	5 (10.9)	1 (2.2)
8) Ante síntomas típicos y en ausencia de respuesta a IBP, mi próximo paso es solicitar una VEDA (agregando biopsias en caso de no haber signos de ERGE, para descartar EoE)	32 (69.6)*	10 (21.7)	1 (2.2)	3 (6.5)
9) En pacientes con síntomas extraesofágicos (tos, disfonía), en ausencia de síntomas típicos, la prueba terapéutica con doble dosis de IBP es mi primer elección	11 (23.9)	16 (34.8)*	7 (15.2)	12 (26)
10) Ante la presencia de síntomas extraesofágicos, en ausencia de síntomas típicos ni historia previa de RGE, la derivación al ORL es mi primer elección	23 (10.9)*	12 (26.1)	6 (13)	5(10.9)
11) Ante la presencia de síntomas OLF, en ausencia de síntomas típicos, ni historia previa de RGE, una pHmetría o pH/Impedancia sin IBP es mi primer elección	16 (34.8)*	15 (32.6)	7 (15.2)	8 (17.4)
12) En pacientes con antecedentes de ERGE (VEDA y/o monitoreo) y presencia de síntomas típicos, ante la falta de respuesta a IBP, realizo pHImpedancia bajo medicación	35 (76.1)*	4 (8.7)	3 (6.5)	4 (8.7)

Tabla 1 (continuación)

Enunciados	Totalmente de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
13) Ante la presencia de síntomas extraesofágicos en presencia de síntomas típicos o historia previa de ERGE, la endoscopia digestiva alta es la prueba diagnóstica de primera elección	21 (45.7)*	14 (30.4)	5 (10.9)	6 (13)
14) Ante la presencia de síntomas extraesofágicos y síntomas típicos o historia previa de ERGE, solicito un estudio de monitoreo de reflujo (pH o pH/Impedancia) como primer medida	12 (26.1)	15 (32.6)*	7 (15.2)	12 (26.1)
15) La colocación del sensor de pH esofágico debe realizarse siempre guiada con manometría esofágica	39 (84.8)*	5 (10.9)	1 (2.2)	1 (2.2)
16) La impedancia basal y el índice PSPW son parámetros que son útiles para apoyar el diagnóstico de ERGE	36 (78.3)*	7 (15.2)	3 (6.5)	0
17) Los índices de correlación sintomática como índice sintomático y probabilidad de asociación sintomática, definen fenotipos y conductas terapéuticas	37 (80.4)*	6 (13)	3 (6.5)	0
18) La exposición esofágica al ácido (%pH < 4) es el parámetro útil para establecer el diagnóstico de ERGE	38 (82.6)*	6 (13)	1 (2.2)	1 (2.2)
19) La presencia de reflujo débilmente alcalino es útil ya que me modifica la conducta terapéutica	13 (28.3)	19 (41.3)*	12 (26.1)	2 (4.3)

RGE: reflujo gastroesofágico; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidor de la bomba de protones; PSPW: *post-swallow peristaltic wave*; OLF: otorrinolaringofaríngeos; ORL: otorrinolaringólogo; VEDA: videoendoscopia digestiva alata. Resultados expresados en n (%). El asterisco señala la categoría que recibió la mayoría de las respuestas.

Reproducibilidad

La reproducibilidad global tuvo un valor Kappa ponderado para las cuatro categorías de respuesta, fue de 0.71 (buena) y adoptando solo dos categorías (a: totalmente de acuerdo + parcialmente de acuerdo, y b: parcialmente en desacuerdo + totalmente en desacuerdo) el Kappa fue de 0.98 (muy buena).

Concordancia y apego a las guías internacionales

Cuando se evaluó la concordancia entre los sujetos se obtuvo una concordancia completa en 12 (28.6%) de los enunciados, concordancia parcial en 22 (52.4%) y no se logró acuerdo total ni parcial en 8 (19%) de los enunciados (ver [tabla 3](#)). En la [tabla 4](#) se muestran aquellos enunciados que tuvieron buena y pobre concordancia, respectivamente. Cuando se evaluó el grado de apego o conformidad a las normativas internacionales (23 enunciados, [tabla 5](#)) se encontró que 11 enunciados tuvieron un acuerdo muy bueno (47.8%), 5 (17.8%) bueno, 3 (13%) moderado y 4 (17.4%) pobre.

Discusión

En este estudio demostramos que, si bien cerca del 70% de los especialistas latinoamericanos encuestados siguen recomendaciones internacionales respecto al abordaje diagnóstico y terapéutico de la ERGE, la concordancia entre ellos está presente en menos de la tercera parte (28%). De acuerdo con nuestros resultados, es evidente que la poca concordancia entre los participantes en la mayoría de los enunciados seguramente está influenciada por el lugar de trabajo, experiencia personal con distintos métodos diagnósticos, recursos disponibles y, por supuesto, la influencia de la propia experiencia profesional, que no necesariamente coinciden con la de las guías internacionales, las que, en la mayoría de los casos, se basan en la evidencia publicada y en otras, a la opinión de los expertos convocados.

Establecer un diagnóstico apropiado es fundamental para el manejo de la ERGE ya que esto guiará el tratamiento y tiene implicaciones costo-beneficio. En ese sentido, la variabilidad encontrada en los enunciados al respecto fue muy heterogénea y es de llamar la atención. Mientras sólo el 22% coincidió totalmente en que un paciente sin datos de alarma y con buena respuesta al tratamiento no es necesario ninguna prueba diagnóstica (enunciado 1), el 69% coincide en

Tabla 2 Porcentaje de respuesta para cada uno de los 23 enunciados con respecto al tratamiento de la ERGE

Enunciados	Totalmente de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
20) Ante síntomas típicos, la falta de respuesta a dosis estándar de IBP es debido a la falta de apego y la toma inadecuada del IBP en relación a los alimentos	9 (19.6)	29 (63)*	7 (15.2)	1 (2.2)
21) Ante síntomas típicos pero ausencia de respuesta a dosis estándar de IBP, tras optimizar la medicación, el paso siguiente es duplicar la dosis (pre desayuno y pre cena)	34 (73.9)*	9 (19.6)	2 (4.3)	1 (2.2)
22) Ante síntomas típicos pero ausencia de respuesta a dosis estándar de IBP, tras confirmar la toma correcta y dosis de la medicación, el paso siguiente es cambiar de IBP	14 (30.4)	22 (47.8)*	9 (19.6)	1 (2.2)
23) Ante la presencia de síntomas extraesofágicos en presencia de síntomas típicos o historia previa de ERGE, como primer medida, inicio tratamiento con doble dosis de IBP	26 (56.5)*	18 (40)	0	2 (2.2)
24) Las modificaciones a la dieta (baja en grasas, café, alcohol, bebidas carbonatadas) tienen un pobre impacto en el tratamiento del paciente con ERGE	9 (19.6)	22 (47.8)*	10 (21.7)	5 (10.9)
25) La pérdida de peso es una de las modificaciones al estilo de vida más efectivas para el control de la ERGE, en pacientes con sobrepeso u obesidad	38 (82.6)*	7 (15.2)	0	1 (2.2)
26) En el tratamiento de la ERGE con síntomas típicos, el uso concomitante de IBP y procinéticos mejora la respuesta terapéutica	1 (2.2)	20 (43.5)	12 (26.1)	13 (28.2)
27) En el tratamiento de la ERGE con síntomas típicos, habitualmente agrego a los IBP un procinético solamente si coexisten de retraso del vaciamiento gástrico	31 (67.4)*	14 (30.4)	1 (2.2)	0
28) En el tratamiento de la ERGE, el agregado de alginatos, incrementa la ganancia terapéutica de los IBP	15 (32.6)	25 (54.3)*	4 (8.7)	2 (4.3)
29) En el paciente con hipersensibilidad al reflujo, evito la cirugía	32 (69.6)*	11 (23.9)	1 (2.2)	2 (4.3)
30) En el paciente con hipersensibilidad al reflujo, no utilizo IBP	4 (8.7)	7 (15.2)	14 (30.4)	21 (45.6)*
31) En el paciente con hipersensibilidad al reflujo combino IBP y neuromoduladores	34 (73.9)*	11 (23.9)	1 (2.2)	0
32) En el paciente con pirosis funcional evito los IBP y utilizo ansiolíticos	2 (4.3)	12 (26.1)	15 (32.6)	17 (36.9)*
33) En el paciente con pirosis funcional evito los IBP y utilizo neuromoduladores	28 (60.9)*	9 (19.6)	4 (8.7)	5 (10.9)
34) En pacientes con pirosis funcional, combino IBP con neuromoduladores	11 (23.9)	9 (19.6)	9 (19.6)	17 (36.9)*

Tabla 2 (continuación)

Enunciados	Totalmente de acuerdo	Parcialmente de acuerdo	Parcialmente en desacuerdo	Totalmente en desacuerdo
35) En pacientes con pirosis funcional combino antidepressivos con ansiolíticos	5 (10.9)	20 (43.5)*	10 (21.7)	11 (6.5)
36) En el paciente con pirosis funcional evito los IBP y utilizo terapias psicológicas	8 (17.4)	25 (54.3)*	10 (21.7)	3 (6.5)
37) En el paciente con pirosis funcional evito los IBP y utilizo acupuntura por encima de otra terapia	1 (2.2)	4 (8.7)	15 (32.6)	26 (56.5)*
38) En el paciente con pirosis funcional evito los IBP y utilizo técnicas de relajación/hipnoterapia	4 (8.7)	18 (40)*	15 (32.6)	9 (19.6)
39) En el paciente con pirosis funcional combino neuromoduladores con psicoterapia	19 (41.3)*	16 (34.8)	9 (19.6)	2 (6.5)
40) En caso de indicar neuromoduladores para pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo, prefiero inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina	10 (21.8)	17 (36.9)*	16 (34.78)	3 (6.5)
41) En caso de indicar neuromoduladores para pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo, prefiero antidepressivos tricíclicos	27 (58.7)*	16 (31.8)	3 (6.5)	0
42) Considero que la erradicación del <i>Helicobacter pylori</i> presente en mucosa gástrica sin metaplasia intestinal, es importante en el tratamiento de la ERGE	0	4 (8.7)	13 (28.3)	29 (63)*

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Resultados expresados en n (%). El asterisco señala la categoría que recibió la mayoría de las respuestas.

que ante la ausencia de respuesta será necesario al menos hacer un estudio endoscópico (enunciado 8). En el caso de la variabilidad del abordaje, seguramente la disponibilidad y accesos a pruebas diagnósticas en el continente es variable^{10,11}. Nuestros resultados sugieren que no siempre las conductas pueden ser iguales en todos los casos y que si bien las guías son orientadoras, no siempre se pueden encuadrar igual para todos los pacientes ni para todos los países.

Una de las áreas más controversiales en la ERGE son las manifestaciones extraesofágicas. Según las guías³ y trabajos publicados¹²⁻¹⁵, en ausencia de síntomas o historia de ERGE la primer conducta es descartar causas no relacionadas con la ERGE (síndrome postnasal, alergias, laringitis alérgicas, uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), sinusopatías) y no indicar IBP ni realizar estudios de monitoreo de reflujo en primer instancia³. En la opinión de los médicos encuestados en estos casos, la primera conducta sería iniciar doble dosis de IBP (58.7%, acuerdo de 23.9%), realizar estudios de monitoreo de reflujo (67.4%, acuerdo de 34.8%) y sólo el 37% (acuerdo de 11%) derivarían para descartar causas no relacionadas con el reflujo gastroesofágico. Si bien el abordaje inicial es variable, hay que destacar que el 76% de los encuestados coinciden en que ante la persistencia de síntomas de ERGE en pacientes con manifestaciones extraesofágicas se deberían estudiar mediante la realización de una pHmetría con impedancia bajo tratamiento. Esto puede reflejar que la mayoría de

nuestros encuestados siguen las recomendaciones internacionales, pero también el hecho de que son un grupo de especialistas con un alto grado del conocimiento de cuándo y cómo utilizar las pruebas diagnósticas. Esto también se sustenta con el hecho de que los enunciados que se relacionan con las cuestiones técnicas de la pHmetría con impedancia (enunciados 15 a 18) tuvieron una alta concordancia (mayor a 75%).

Respecto al tratamiento, de igual forma la variabilidad entre los encuestados estuvo presente de forma heterogénea. Un alto porcentaje (83%) opinaron que la pérdida de peso es una de las modificaciones del estilo de vida con mayor efectividad en reducir los síntomas de la ERGE¹⁶, y muy pocos (20%) no consideraron útiles el uso de recomendaciones dietéticas.

En la actualidad, la falta de respuesta al tratamiento se observa en hasta el 40% de pacientes que emplean IBP a dosis estándar una vez al día, es más frecuente en la forma no erosiva^{17,18} y en la actualidad se considera multifactorial¹⁹⁻²⁵. Los encuestados en general coinciden con las guías y artículos^{3,18}, en que ante la falta de respuesta al tratamiento, primero se debe constatar la toma correcta de los medicamentos y si esta es adecuada, duplicar la dosis (enunciados 21, 73% de acuerdo)³; sin embargo, cambiar de IBP fue una opción con menor acuerdo total (30%). Estos hallazgos nuevamente pueden estar influenciados por la disponibilidad y el costo de fármacos que es variable en Latinoamérica. Las guías internacionales recomiendan que

Tabla 3 Porcentaje de acuerdo entre los participantes

Postulado	Concordancia Completa/%	Concordancia Parcial/%	Grado de acuerdo
1	PA 42.2	TA + PA 66.7	ACUERDO PARCIAL
2	PA 36.9	TA + PA 58.7	SIN ACUERDO
3	TA 55.5	TA + PA 73.3	ACUERDO PARCIAL
4	TD 48.8	PD + TD 68.8	ACUERDO PARCIAL
5	TD 53.3	PD + TD 86.6	ACUERDO PARCIAL
6	TA 93.5	TA + PA 100	ACUERDO COMPLETO
7	PA 54.3	TA + PA 86.9	ACUERDO PARCIAL
8	TA 69.6	TA + PA 91.3	ACUERDO COMPLETO
9	PA 34.8	TA + PA 58.6	SIN ACUERDO
10	TA 50	TA + PA 76.08	ACUERDO PARCIAL
11	TA 34.8	TA + PA 67.3	ACUERDO PARCIAL
12	TA 76.1	TA + PA 84.8	ACUERDO COMPLETO
13	TA 46.5	TA + PA 77.7	ACUERDO PARCIAL
14	PA 32.6	TA + PA 58.7	SIN ACUERDO
15	TA 84.8	TA + PA 95.6	ACUERDO COMPLETO
16	TA 78.2	TA + PA 93.5	ACUERDO COMPLETO
17	TA 80.4	TA + PA 93.5	ACUERDO COMPLETO
18	TA 82.6	TA + PA 95.6	ACUERDO COMPLETO
19	PA 41.3	TA + PA 69.6	ACUERDO PARCIAL
20	PA 63	TA + PA 82.6	ACUERDO PARCIAL
21	TA 73.9	TA + PA 93.5	ACUERDO COMPLETO
22	PA 47.8	TA + PA 78.3	ACUERDO PARCIAL
23	TA 56.5	TA + PA 95.6	ACUERDO PARCIAL
24	PA 47.8	TA + PA 67.4	ACUERDO PARCIAL
25	TA 82.6	TA + PA 97.8	ACUERDO COMPLETO
26	AP 43.5	TA + PA 54.3	SIN ACUERDO
27	TA 67.3	TA + PA 97.8	ACUERDO COMPLETO
28	PA 54.3	TA + PA 86.9	ACUERDO PARCIAL
29	TA 69.5	TA + PA 93.5	ACUERDO COMPLETO
30	TD 45.6	PD + TD 76.1	ACUERDO PARCIAL
31	TA 73.9	TA + PA 97.8	ACUERDO COMPLETO
32	TD 36.9	PD + TD 69.5	ACUERDO PARCIAL
33	TA 60.8	TA + PA 80.4	ACUERDO PARCIAL
34	TD 36.9	PD + TD 56.5	SIN ACUERDO
35	PA 43.5	TA + PA 54.3	SIN ACUERDO
36	PA 54.3	TA + PA 71.7	ACUERDO PARCIAL
37	TD 56.5	PD + TD 89.1	ACUERDO PARCIAL
38	PD 39.1	PD + TD 52.1	SIN ACUERDO
39	TA 41.3	TA + PA 76.1	ACUERDO PARCIAL
40	PA 41.3	TA + PA 58.7	SIN ACUERDO
41	TA 58.6	TA + PA 93.5	ACUERDO PARCIAL
42	TD 63	PD + TD 91.3	ACUERDO PARCIAL

PA: parcialmente de acuerdo; TA: totalmente de acuerdo; PD: parcialmente en desacuerdo; TD: totalmente en desacuerdo.

Se muestra el resultado obtenido para la categoría que fue más elegida para cada uno de los postulados (concordancia completa y para el porcentaje que resultó de la sumatoria de las respuestas más elegidas: totalmente de acuerdo (TA) + parcialmente de acuerdo (PA) o bien parcialmente en desacuerdo (PD) + totalmente en desacuerdo (TD) (concordancia parcial), para cada uno de los postulados. Se consideró que existió acuerdo total o parcial cuando el porcentaje de respuestas fue mayor de 66.6 (2/3).

Tabla 4 Enunciados con mayor y con menor concordancia entre los encuestados

GRAN CONCORDANCIA	POCA CONCORDANCIA
Ante síntomas típicos de reflujo y ausencia de respuesta a dosis estándar de IBP, el primer paso es evaluar si la toma de la medicación y la dosis es correcta.	A todo paciente con síntomas típicos de ERGE crónico (más de 6 meses), sin síntomas o signos de alarma, solicito una Videoendoscopia digestiva alta (VEDA) antes del inicio del tratamiento
En pacientes con antecedentes de ERGE (VEDA y/o monitoreo) y presencia de síntomas típicos, ante la falta de respuesta a IBP, realizar pH- impedanciometría bajo medicación	En pacientes con síntomas extraesofágicos (tos, disfonía), en ausencia de síntomas típicos, la prueba terapéutica con doble dosis de IBP es mi primera elección
La impedancia basal y el índice PSPW son parámetros útiles para apoyar el diagnóstico de ERGE.	Ante la presencia de síntomas extraesofágicos y síntomas típicos o historia previa de ERGE, solicito un estudio de monitoreo de reflujo (pH o pH/Impedancia) como primer medida
Los índices de correlación sintomática, como el índice sintomático y probabilidad de asociación sintomática, definen fenotipos y conductas terapéuticas.	En el tratamiento de la ERGE con síntomas típicos, el uso concomitante de IBP y procinéticos mejora la respuesta terapéutica en pacientes con ERGE
La exposición esofágica al ácido (%pH < 4) es el parámetro útil para establecer el diagnóstico de ERGE	En pacientes con pirosis funcional, combino IBP con neuromoduladores
Ante síntomas típicos pero ausencia de respuesta a dosis estándar de IBP, tras optimizar la medicación, el paso siguiente es duplicar la dosis (pre desayuno y pre cena)	En pacientes con pirosis funcional combino antidepresivos con ansiolíticos
La pérdida de peso es una de las modificaciones al estilo de vida más efectivas para el control de la ERGE en pacientes con sobrepeso u obesidad	En el paciente con pirosis funcional evito los IBP y utilizo técnicas de relajación/hipnoterapia
En el tratamiento de la ERGE con síntomas típicos, habitualmente agrego a los IBP un procinético solamente si coexisten de retraso del vaciamiento gástrico	En caso de indicar neuromoduladores para pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo, prefiero los inhibidores de la recaptación de la serotonina y norepinefrina
La colocación del sensor de pH esofágico debe realizarse siempre guiada con manometría esofágica	
En el paciente con hipersensibilidad al reflujo, evito la cirugía	
En el paciente con hipersensibilidad al reflujo combino IBP y neuromoduladores	

los procinéticos no deben ser utilizados en pacientes con ERGE sin evaluación diagnóstica y consideran su indicación sólo en presencia de gastroparesia³; sin embargo, en nuestro estudio el 45.7% de los gastroenterólogos opinó que los procinéticos mejoran la respuesta de los síntomas de reflujo gastroesofágico al asociarlos a los IBP, aunque en 43.5% de ellos la consideración fue de manera parcial. Hipotéticamente creemos que esta conducta puede estar influenciada por el hecho de que en Latinoamérica existe una gran disponibilidad de procinéticos. Otra conducta que no tiene soporte en las guías pero que se observó como una respuesta frecuente (87%) en nuestra encuesta fue el empleo combinado de IBP y alginatos.

Por otra parte, la mayoría de los encuestados coincide con las recomendaciones y en la diferenciación de ERGE, hipersensibilidad esofágica (HE) y pirosis funcional (PF)²⁶. Esta observación reafirma el hecho de que el grupo encuestado está conformado por especialistas que se mantienen en continua actualización respecto al tema. La mayoría de los encuestados (97.8%) estuvo de acuerdo en sumar neuromoduladores (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la

recaptura de serotonina, etc.) a la terapia inhibidora de la secreción ácida, como el mejor manejo para los pacientes con HE, tal y como se recomienda en la literatura^{27,28}. Por otra parte, los encuestados concuerdan en no emplear ansiolíticos ni IBP en PF (80.4%) y nuevamente se prefiere el empleo de neuromoduladores, preferentemente tricíclicos y terapias psicológicas, técnicas de relajación e hipnoterapia (ver fig. 1).

En la actualidad, aunque algunos estudios consideran que la presencia de *H. pylori* puede tener un papel beneficioso o protector en la ERGE^{29,30}, otros han demostrado lo contrario³¹, e incluso se ha asociado con el esófago de Barrett y el adenocarcinoma de esófago³². En esta encuesta se consultó si se consideraba útil la erradicación del *H. pylori* en pacientes con ERGE y el 91.3% de los gastroenterólogos consultados consideró que no (63% de acuerdo).

Es importante destacar que el objetivo primario del estudio no pretendía establecer si las conductas adoptadas por los especialistas eran las correctas, sino más bien conocer la forma de trabajar en la «vida real» de un grupo selec-

Tabla 5 Comparación de las conductas en Latinoamérica con las de las guías internacionales (Estados Unidos, Europa, México y Centroamérica)¹⁻⁷

Postulado	Guías	Encuesta	Kappa- IC-95%	Acuerdo
1	De acuerdo	De acuerdo	0.65 /0.50-0.81	Bueno
2	Desacuerdo	De acuerdo	0.36/0.17-0.55	Pobre
3	De acuerdo	De acuerdo	0.71/0.57-0.86	Bueno
4	Desacuerdo	Desacuerdo	0.67/0.52-0.82	Bueno
5	Desacuerdo	Desacuerdo	0.85/0.15-0.74	Muy Bueno
6	De acuerdo	De acuerdo	0.93/0.86-1	Muy Bueno
7	Desacuerdo	De acuerdo	0.13/0-0.30	Pobre
8	De acuerdo	De acuerdo	0.91/0.82-0.99	Muy Bueno
9	Desacuerdo	De acuerdo	0.43/0.2-0.60	Moderado
10	De acuerdo	De acuerdo	0.76/0.62-0.89	Bueno
11	Desacuerdo	De acuerdo	0.32/0.13-0.52	Pobre
12	De acuerdo	De acuerdo	0.85/0.74-0.96	Muy Bueno
13	Desacuerdo	De acuerdo	0.22/0.01-0.42	Pobre
14	Desacuerdo	De acuerdo	0.43/0.20-0.60	Moderado
16	De acuerdo	De acuerdo	0.93/0.86-1	Muy Bueno
17	De acuerdo	De acuerdo	0.93/0.86-1	Muy Bueno
18	De acuerdo	De acuerdo	0.98/0.94-1	Muy Bueno
19	De acuerdo	De acuerdo	0.70/0.55-0.84	Bueno
20	De acuerdo	De acuerdo	0.85/0.74-0.96	Muy Bueno
21	De acuerdo	De acuerdo	0.93/0.86-1	Muy Bueno
23	De acuerdo	De acuerdo	0.95/0.89-1	Muy Bueno
25	De acuerdo	De acuerdo	0.98/0.94-1	Muy Bueno
26	Desacuerdo	De acuerdo	0.55/0.38-0.72	Moderado

cionado de médicos gastroenterólogos en Latinoamérica, considerando que las guías internacionales publicadas están basadas, en algunos casos, en escenarios no necesariamente idénticos a lo que sucede en países en vías de desarrollo como en la mayoría de los países de Latinoamérica.

El estudio tiene algunas limitantes que hay que destacar, como por ejemplo el hecho de que la encuesta se diseñó a través de enunciados con cuatro posibles respuestas categóricas, deja algunos aspectos del todo no aclarados y que pueden generar ciertas dudas. Tal vez por este motivo el acuerdo entre los encuestados es bastante pobre, lo que indica una marcada dispersión en las respuestas. Si bien 23 enunciados están basados conforme a las guías internacionales, los autores de las guías consideraron 19 enunciados que, si bien pudiera parecer arbitrario, coincidieron en que eran conductas frecuentemente observadas en su experiencia clínica. Por otro lado, aunque se buscó la representatividad de todos los países de Latinoamérica, no hubo respuesta de representantes de algunos países, además de que no se evaluó si dentro del grupo de encuestados todos eran gastroenterólogos, neurogastroenterólogos o incluso cirujanos. Nuestro trabajo no está exento de sesgos, específicamente en aquellos enunciados que están redactados de forma subjetiva en donde se consideran dos intervenciones condicionales (p. ej., enunciados 36, 37 y 38). Otros factores no relacionados con la enfermedad pueden también explicar

las diferentes respuestas de los encuestados, como la costo efectividad de la endoscopia y de los estudios funcionales en cada país o región y la forma en que los médicos perciben sus honorarios (privados, determinados por un sistema de salud, capitación o sueldos fijos). Estas consideraciones se reflejan en las observaciones también efectuadas por la guía de la Organización Mundial de Gastroenterología (WGO, por sus siglas en inglés)² que difieren de las de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA, por sus siglas en inglés)³.

La principal fortaleza del presente estudio es el hecho de que es un estudio latinoamericano, que refleja la realidad en el manejo de una enfermedad tan compleja como la ERGE. La mayoría de las guías de manejo de la enfermedad en la actualidad provienen de sociedades de países desarrollados, por lo que se desconocía si las mismas recomendaciones son aplicadas por médicos neurogastroenterólogos en Latinoamérica. Si bien nuestros hallazgos son importantes, realizar estudios similares al nuestro a través de las asociaciones y colegios involucrados al manejo de la ERGE en Latinoamérica serían muy importante para validar nuestros resultados. Aún más, esto permitirá la realización de guías y/o consensos que puedan ser aplicados a nuestra realidad latinoamericana y difundir toda esta información a través de las diversas estrategias de educación médica continua.

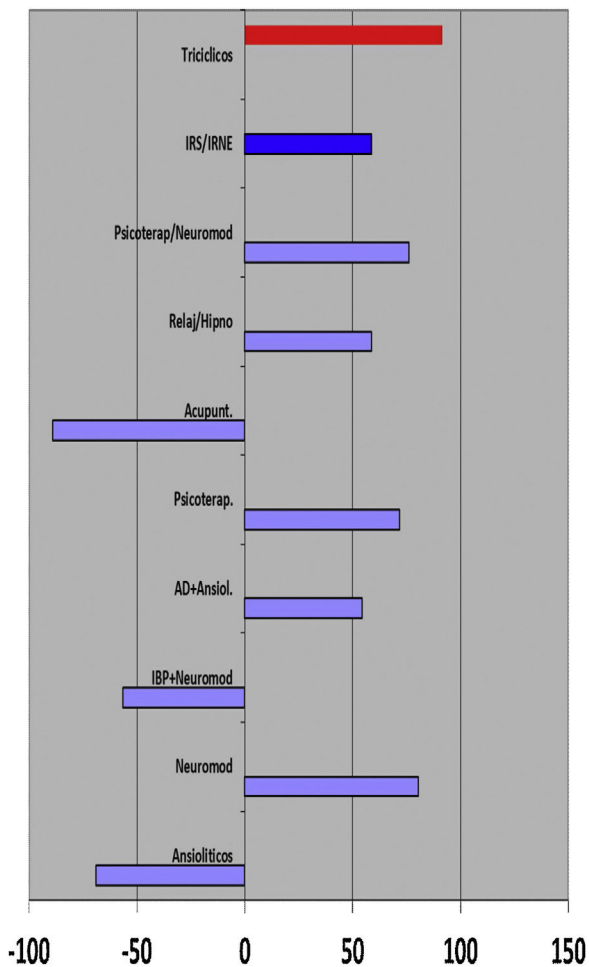


Figura 1 Grado de concordancia parcial de los encuestados en los posibles tratamientos a emplear en la pirosis funcional. Los números negativos representan las alternativas en contra de su empleo y los positivos a favor de su empleo. Acupunt: acupuntura; AD: antidepresivo; Ansiol: ansiolítico; IRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; IRNE: inhibidores de la recaptación de norepinefrina; Psicoterap: psicoterapia; Neuromod: neuromodulador; Relaj/Hipno: relajación/hipnoterapia.

Conclusiones

En este estudio demostramos que en Latinoamérica el abordaje diagnóstico y terapéutico es muy variable y la concordancia entre conductas es baja. Los motivos de este pobre acuerdo pueden estar vinculados a la disponibilidad de herramientas diagnósticas, medicamentos, así como las diferentes prevalencias de los fenotipos de la ERGE en cada país.

Financiamiento

No se recibió ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

Luis Oscar Soifer, ha sido asesor de Astra Zeneca, Bayer, Bagó, Roemmers y Novartis y ha dado pláticas para Biofarma, Novartis, Sanofi y Domínguez.

José Tawil es miembro del consejo asesor de Takeda y ha dado pláticas para laboratorios Craveri, Temis Lostalo y Eczane.

Jose María Remes Troche es miembro del consejo asesor de Takeda, Asofarma y Biocodex y ha dado pláticas para Takeda, Asofarma, Medtronic, Carnot y Alfasigma.

Miguel Ángel Valdovinos Díaz es miembro del consejo asesor de Takeda y ha dado pláticas para Takeda, Asofarma, Medtronic, Carnot y Grünenthal.

Max Julio Schmulson es asesor en investigación de Alfa-sigma, consultor para Gemelli Biotech y ha dado pláticas para Takeda México.

Grupo de colaboración de ERGE de la Sociedad Latinoamericana de neurogastroenterología: Soto JC, Sobrino S, Abreu AT, Coss-Adame E, Gomez Escudero O, Amieva Balmori M, Huerta F, Teramoto M (México), Hanna I, Coello Jaramillo R, Montalvo R (Ecuador), Rosas E, Vesco E, Monge V (Perú), Francisconi C, Bievig R, Prado de Moraes Filho J, Resende Neto J, Carvalho P, Bravim M (Brasil), Defilippi C, Monrroy H, Cisternas D, Madrid AM (Chile), Leguisamon AM, Ardila AF, Costa V, Hani A (Colombia), Cohen H, Dacoll C (Uruguay), Aguilar Paiz L, Garcia Martinez I, Jerez González L (Guatemala), Mejía M (Nicaragua), Solé L, Bustos Fernández LM, Ramos RM, Pascual A, Peralta DA, Alach J, Rodriguez S, Defagó MR, Arguero J, Guzmán JM, Ventura A, Salis G (Argentina) y colaboración especial de Sifrim D (Bélgica)

Referencias

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1900–20, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>, quiz 1943.
- Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51:467–78, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854>.
- Katz PO, Gerson LB, Vela M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:308–28, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.
- Savarino E, Bredenoord AJ, Fox M, et al. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:665–76, <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2017.130>.
- Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67:1351–62, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>.
- Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández MV, Remes-Troche JM, et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease: recommendations of the Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81:208–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2016.04.003>.
- Mezerville Cantillo LD, Cabas Sánchez J, Contreras F, et al. Practice guideline of the Centroamerican and Caribbean Association of Gastroenterology and Gastrointestinal Endoscopy for

- the management of gastroesophageal reflux disease. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2014;44:138–53. PMID: 25199309.
8. Cohen J. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Brll*. 1968;70:213–20, <http://dx.doi.org/10.1037/h0026256>.
 9. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33:159–74. PMID: 843571.
 10. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:30–50, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2015.322>.
 11. Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, et al. Esomeprazole and aspirin in Barrett's esophagus (AspECT): a randomized factorial trial. *Lancet*. 2018;392(10145):400–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31388-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31388-6).
 12. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:969–82, <http://dx.doi.org/10.1586/17474124.2015.1042861>.
 13. Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1018–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.02.001>.
 14. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160:762–82, <http://dx.doi.org/10.1177/0194599819827488>.
 15. Barrett CM, Patel D, Vaezi MF. Laryngopharyngeal Reflux and Atypical Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:361–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.004>.
 16. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:190–200, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41217.x>.
 17. Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*. 2008;10:252–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s11894-008-0052-5>.
 18. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease, where next? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:79–94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02531.x>.
 19. Maine I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid suppressive therapy in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*. 2006;55:1398–402, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.087668>.
 20. Koek GH, Tack J, Sifrim D, et al. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:2033–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03863.x>.
 21. Charbel S, Khandwala F, Vaezi MF. The role of esophageal pH monitoring in symptomatic patients on PPI therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:283–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41210.x>.
 22. Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, et al. Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1647–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.10.026>.
 23. Tutuian R, Vela MF, Hill EG, et al. Characteristics of symptomatic reflux episodes on Acid suppressive therapy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1090–6, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01791.x>.
 24. Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Wendel C, et al. Comparison of the Degree of duodenogastroesophageal reflux and acid reflux between patients who failed to respond and those who were successfully treated with a proton pump inhibitor once daily. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2005–13, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.240>.
 25. Sharma N, Agrawal A, Freeman J, et al. An analysis of persistent symptoms in acid-suppressed patients undergoing impedance-pH monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:521–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.01.006>.
 26. Frazzoni M, de Bortoli N, Frazzoni L, et al. Impairment of chemical clearance and mucosal integrity distinguishes hypersensitive esophagus from functional heartburn. *J Gastroenterol*. 2017;52:444–51, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-016-1226-9>.
 27. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26:603–10, <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12339>.
 28. Drossman DA, Tack J, Ford AC, et al. Neuromodulators for Functional Gastrointestinal Disorders (Disorders of Gut-Brain Interaction): A Rome Foundation Working Team Report. *Gastroenterology*. 2018;154:1140–71, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.279>.
 29. Manes G, Mosca S, Laccetti M, et al. *Helicobacter pylori* infection, pattern of gastritis, and symptoms in erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:658–62, <http://dx.doi.org/10.1080/003655299750025840>.
 30. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:239–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.029>.
 31. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112:1442–7, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-5378.2000.00031.x>.
 32. Kountouras J, Doulberis M, Polyzos SA, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease-Barrett's esophagus-esophageal adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1723–4, <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0214-5>.