CASO
CLÍNICO

Rev ACAD 2021; 36 (4): 265-270

ENFERMEDAD POR REFLUJO REFRACTARIA A LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES: MANEJO CLÍNICO TERAPÉUTICO A PROPÓSITO DE UN CASO

REFRACTORY REFLUX DISEASE TO PROTON PUMP INHIBITORS: CLINICAL THERAPEUTIC MANAGEMENT CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

P. Machado, F. de Simone, R. Dorelo, M. Caballe

Servicio de Endoscopia Digestiva
Centro de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades del Aparato Digestivo, MUCAM,
Montevideo, Uruguay

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una patología crónica y recurrente, si bien se trata de una entidad benigna puede generar un importante deterioro en la calidad de vida de los pacientes pudiendo desarrollar en su evolución complicaciones severas como esofagitis, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. Los inhibidores de la bomba de protones son la primera opción terapéutica ya que presentan alta eficacia y escasos efectos adversos, sin embargo, 30% - 40% de pacientes no responden a dichos fármacos, entidad denominada enfermedad por reflujo refractaria. Las causas mas frecuentemente involucradas son la falta de adherencia al tratamiento, secreción ácida nocturna, error diagnóstico, comorbilidades, diferencias genotípicas y la presencia de un reflujo no ácido o débilmente ácido. Aumentar la dosis de inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H2, moduladores del dolor, agonistas GABA-B, alginatos y la cirugía antirreflujo son las opciones terapéuticas a considerar en estos pacientes. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 58 años, con ERGE refractaria al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones que requirió funduplicatura quirúrgica para lograr resolución sintomática satisfactoria.

PALABRAS CLAVE: enfermedad por reflujo refractaria, funduplicatura quirúrgica, inhibidores de la bomba de protones

TRABAJO ENVIADO: 29/03/2021

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN: 05/06/2021

CORRESPONDENCIA:

Pablo Machado
Dirección Responsable de la correspondencia:
Centro de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades del Aparato Digestivo
8 de octubre 2492, CP 11600 Montevideo, Uruguay
machadopablo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo (ERGE) es una patología crónica, recurrente, relacionada con el flujo retrógrado del contenido gástrico (con o sin contenido duodenal) al esófago u órganos adyacentes y que puede ocurrir con o sin daño tisular [1,2]. Si bien se trata de una enfermedad benigna, puede generar gran deterioro en la calidad de vida de los pacientes e incluso desarrollar

en su evolución complicaciones importantes como la esofagitis, el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico [3]. Su prevalencia viene aumentando en las últimas dos décadas con una amplia variación geográfica, mayor en Estados Unidos y Europa donde oscila entre 10%-20% y menor en países asiáticos donde la prevalencia es 5%-6% [1,3]. En Latinoamérica las cifras de prevalencia presentan amplia variabilidad, en México es de 35%, Argentina 23% y en Brasil 11,9%. En Uruguay, la prevalencia de ERGE basada en la presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitaciones) es 14,14% en la población general y 20,25% en la población hospitalaria [4,5]. La introducción de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) generó un gran impacto en el tratamiento de estos pacientes transformándose rápidamente en la primera opción terapéutica con alta eficacia y escasos efectos adversos. Por lo tanto, uno de los principales retos para el gastroenterólogo clínico es la falta de respuesta a los IBP, lo que ocurre en 30%-40% de los casos y se conoce con el nombre de ERGE refractaria [6]. La misma se define como la incapacidad para obtener la total cicatrización de la esofagitis o la no resolución de los síntomas luego de un tratamiento completo con dosis doble de un IBP. Definimos la no resolución sintomática a la persistencia de síntomas al menos 1 o 2 veces a la semana en el último mes o la presencia de síntomas que ocasionan molestias al paciente independientemente de la intensidad y frecuencia [7,8]. Consideramos tratamiento completo el realizado por ocho semanas en esofagitis erosiva (EE) y de cuatro semanas en ERGE no erosiva (ERNE). El mayor porcentaje de falla terapéutica ocurre en la variante no erosiva donde puede observarse en 40%-50% de los casos mientras que en la erosiva desciende a 20% [9]. La dosis estándar de IBP es la toma una vez al día de 20 mg de omeprazol, 30 mg de lansoprazol, 20 mg de esomeprazol, 40 mg de pantoprazol y 20 mg de rabeprazol.

CASO CLÍNICO

Paciente de 58 años, sexo masculino, hipertenso, fumador de 20 cigarrillos/día. Niega antecedentes quirúrgicos o familiares a destacar. Consulta por pirosis y regurgitaciones 3-4 episodios por semana de 3 años de evolución, sin síntomas atípicos, nocturnos ni de alarma. Refiere automedicarse con IBP a dosis simple de forma intermitente, a diferentes horarios, con escasa mejoría sintomática. Del examen físico se destaca una obesidad centro abdominal con IMC de 31 kg/m2. Se inicia tratamiento con medidas higiénico-dietéticas (cese del tabaquismo, descenso de peso, comidas fraccionadas), IBP (omeprazol) a dosis simple, 30 minutos pre-desayuno y se solicita una videogastrocopia (VGC). La VGC evidencia una esofagitis erosiva grado B de la clasificación de Los Ángeles, sin otras lesiones (**figura. 1**). A las 4 semanas, el paciente persiste con la sintomatología por lo que se aumenta a doble dosis de IBP y se solicita una pH-metría con impedanciometria de 24 h. suspendiendo los IBP 1 semana previo al estudio. La manometría realizada previo a la pH-metría informa un esfínter esofágico inferior hipotónico con relajación normal tras la deglución y una peristalsis esofágica normal. La pH-metría informa un tiempo de exposición ácida de 6.3 %, score de DeMeester de 22 y un índice sintomático positivo para regurgitación de un 100% y para pirosis de 67%. El paciente cumple tratamiento con IBP a doble dosis con buena adherencia,

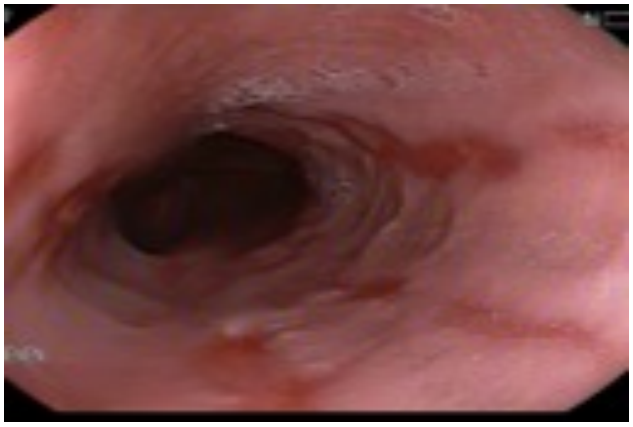

Figura 1.
VGC. Esofagitis erosiva grado B de la Clasificación de los Ángeles

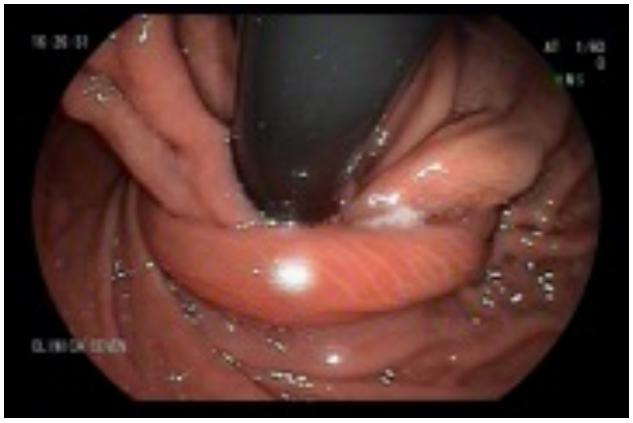

Figura 2.
Funduplicatura de Nissen continente

Rev ACAD 2021; 36 (4): 265-270

logra dejar de fumar. Persiste con pirosis y regurgitaciones luego de 11 meses de tratamiento por lo que se plantea una ERGE refractaria al tratamiento con IBP. Se solicita una pH-metría más impedanciometria de 24 h. con IBP a doble dosis que informa una correcta supresión ácida con IBP y persistencia de reflujo no ácido patológico, lo que traduce una falla de barrera de la unión esófago gástrica.

Se decide derivar al paciente a valoración por cirujano para resolución quirúrgica de su esfínter hipotónico (funduplicatura) presentando una franca mejoría sintomática posterior a la cirugía. Se observa una funduplicatura continente en la VGC de control post cirugía (**figura 2**).

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Las causas en el fallo del tratamiento de la ERGE con los IBP son múltiples (**tabla 1**). Como en toda enfermedad crónica y recurrente la falta de adherencia al tratamiento es la principal causa de no respuesta al mismo [10]. La sintomatología suele determinar la ingesta o suspensión del fármaco, solo 55% de los pacientes toman el IBP una vez al día por las 4 semanas indicadas y 37% lo toman 12 días o menos ya que la resolución parcial de los síntomas lleva a interrumpir el tratamiento generando por tanto altas tasas de recidivas [10,11]. En el caso clínico que comentamos el paciente tomaba el IBP en forma discontinua y en cualquier horario. En Estados Unidos, 70% de los médicos de atención primaria y 20% de los gastroenterólogos indican los IBP luego de la cena inmediatamente antes de dormir, esto lleva a otro aspecto importante, el desconocimiento acerca de la hora óptima para ingerir el IBP [12]. Éste debe tomarse 30 minutos antes del desayuno para optimizar el control del ácido gástrico. Es adecuado entonces asegurar la correcta adherencia al tratamiento y la ingesta a la hora adecuada. La no modificación de los estilos de vida como el descenso de peso en los casos que amerite puede colaborar también con el fracaso terapéutico. De continuar sintomáticos los pacientes pueden aumentar a doble dosis de IBP (antes del desayuno y antes de la cena) con lo que se logra controlar los síntomas en 25% de pacientes que no habían respondido a dosis simple [13].

Otro aspecto a tener en cuenta es la secreción ácida nocturna. Algunos pacientes con ERGE aumentan su sintomatología en el período nocturno. La fuga de ácido nocturna se ha definido como una disminución del pH gástrico por debajo de 4, que se prolonga al menos 1 hora durante la noche en aquellos individuos que están recibiendo doble dosis de IBP [14]. Una opción terapéutica para mejorar la sintomatología predominantemente nocturna es agregar un antagonista H2 por la noche. El inconveniente se presenta por el conocido efecto de tolerancia que producen los antagonistas H2 lo que disminuye su eficacia luego de 1-2 semanas (por lo que es recomendable realizar tratamientos alternativos y no continuos) [15]. Los nuevos IBP que logran mayor tiempo de inhibición de la secreción ácida (como el dexlansoprazol) pueden ser otra alternativa en estos pacientes aunque su rol en la ERGE refractaria no ha sido estudiado.

Se ha demostrado que los pacientes con ERNE son los que presentan menor porcentaje de respuesta al uso de IBP y dentro de este grupo aquellos con pirosis funcional (exposición ácida normal + índice sintomático negativo) y aquellos con esófago hipersensible (exposición ácida normal + índice sintomático positivo) son los que menos responden [16,17]. Por lo tanto, en pacientes con ERGE refractario y, especialmente en aquellos con ERNE, debe ser investigados estos trastornos como causa de fallo terapéutico mediante el uso de impedancio-pH metría de 24 h. [17]. El uso de moduladores del dolor como antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a bajas dosis son una opción recomendada para este grupo de pacientes [18].

La utilización de la impedanciometría asociada a la pH-metría permite el estudio del movimiento de líquido y gases dentro del esófago además de la medición habitual del pH. Esto permitió establecer que 20%-40% de pacientes con ERGE que reciben IBP dos veces al día tienen un reflujo no ácido o débilmente ácido lo que lleva a la persistencia de los síntomas [19]. El manejo de este grupo de pacientes es complejo y se está avanzando en el tratamiento con agonistas de los receptores del ácido gamma-amino-butírico (GABA-B) como el baclofeno. Se inicia con dosis de 5 mg/día aumentando progresivamente hasta 20 mg tres veces/día lo que ha demostrado disminuir las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, acelerar el vaciamiento gástrico provocando una franca mejoría sintomática [20]. También se ha mostrado útil en la reducción de los episodios de reflujo no ácido. Su uso se encuentra limitado dado los frecuentes efectos adversos (confusión, mareos, somnolencia, temblor). Los nuevos agonistas GABA-B como el lesogaberan y el arbaclofen tienen menor efecto sobre el sistema nervioso y pueden convertirse en el futuro en el tratamiento de elección en estos pacientes [21].

Falta de adherencia al tratamiento
Secreción nocturna de ácido
Pirosis funcional – hipersensibilidad esofágica
Reflujo no ácido o débilmente ácido
Diferencias genotípicas
Comorbilidades
Esofagitis eosinofílica, esofagitis por medicamentos, esofagitis infecciosa

Tabla 1.
Causas de fallo en el tratamiento con IBP

Las diferencias genotípcas a nivel individual que llevan a diferentes velocidades de metabolización de los IBP es otro aspecto a ser considerado, aunque su búsqueda al día de hoy está restringido a estudios de investigación y no se realiza en la práctica diaria. Los IBP son metabolizados a nivel hepático por las enzimas del citocromo P2C19. Se han descrito al menos 2 modificaciones o polimorfismos del gen que codifica al citocromo P2C19 lo que da lugar a enzimas con diferente grado de actividad [22]. En función de estos polimorfismos pueden clasificarse a los individuos en metabolizadores rápidos y metabolizadores lentos. Aunque las diferencias genotípicas parecen ser poco frecuentes pueden ser un factor clave en la no respuesta al tratamiento. Los pacientes que metabolizan rápidamente los IBP presentan menor eficacia en la supresión ácida por lo tanto menos resolución de los síntomas y menos cicatrización de la esofagitis. En cambio, los metabolizadores lentos presentan un efecto más prolongado de la supresión ácida debido a mayor biodisponibilidad del IBP. El fenotipo de metabolizador lento es más frecuente en los países asiáticos (20% de la población de Japón), sin embargo, es raro este polimorfismo en caucásicos (2%-6%) [23].

La presencia de comorbilidades en pacientes con ERGE refractario debere ser un factor ha considerar. Un estudio realizado en el Hospital de Clínicas de la Universidad de Sao Paulo mostró que 87% de las personas con ERGE de 55 años o más presentaban otras patologías asociadas [24]. Las más frecuentes fueron hipertensión, obesidad, dislipemia, depresión, diabetes y artrosis. Los múltiples fármacos utilizados por estos pacientes junto con alteraciones en la sensibilidad visceral pueden ser factores que contribuyan a la falta de respuesta terapéutica. Los fármacos comúnmente utilizados en estas patologías como los AINE, metformina, enalapril, sibutramina, fluoxetina y estatinas pueden causar diversos efectos adversos en la esfera digestiva como náuseas, vómitos y dolor abdominal lo que puede llevar al fracaso terapéutico de los IBP. Otro elemento para tener en cuenta es la posibilidad de una esofagitis secundaria a medicamentos (fundamentalmente en adultos mayores) que puede verse en el consumo habitual de alendronato, potasio, naproxeno, tetraciclina, hierro entre otros y que lleven a la persistencia de síntomas a pesar de un correcto uso de los IBP [25].

La esofagitis eosinofílica, trastorno cuya prevalencia viene en aumento, puede manifestarse con los síntomas clásicos de la ERGE no obteniendo respuesta al uso de IBP. Suele ser más frecuente en pacientes jóvenes de sexo masculino con terreno atópico (asma, dermatitis, alergias alimentarias) [26,27]. Ante la sospecha de esta patología debe realizarse VGC que puede mostrar dentro de los hallazgos más frecuentes, exudados algodonosos blanquecinos, múltiples anillos concéntricos, surcos longitudinales, aunque en un alto porcentaje no se observan alteraciones [28]. Por lo tanto, el diagnóstico definitivo se realiza mediante la toma de múltiples biopsias de los tres tercios esofágicos y la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento en la histología. La exclusión de alérgenos de la dieta, el uso de corticoides inhalados (fluticasona) y la budesonida vía oral son los tratamientos de base de esta enfermedad [26].

Manejo del paciente refractario a IBP

Debe iniciarse el manejo de estos pacientes asegurando mediante la anamnesis un apego adecuado al tratamiento instituido, ya sea en cuanto a la dosis, la hora de administración así como el tiempo necesario del tratamiento. Una vez excluida la falta de adherencia debe aumentarse la dosis de IBP a dos veces al día (30 minutos antes del desayuno y 30 minutos antes de la cena). En caso de no respuesta puede optarse por cambiar a otro IBP. Cuando sean los síntomas nocturnos los que predominan puede utilizarse un antagonista H2 por la noche recordando que producen taquifilaxia por lo que su uso intermitente o a demanda es recomendado. En caso de que el paciente permanezca sintomático se recomienda la realización de una VGC, de este modo se podrá descartar patologías como la úlcera péptica, cáncer, esofagitis por medicamentos, esofagitis eosinofílica y más raramente estados hipersecretores como el síndrome de Zollinger Ellison. Si los hallazgos endoscópicos son normales se debe proseguir el estudio según la disponibilidad de recursos de cada centro. En caso de ser posible se realizará una impedancio-pH-metría esofágica que podrá determi-

Rev ACAD 2021; 36 (4): 265-270

nar las características físicas del reflujo (gas, líquido, mixto) que junto con la medición del pH establecerán si se trata de un reflujo ácido o débilmente ácido.

Algoritmo de manejo del ERGE refractario

Si la impedanciometría es normal (pirosis funcional) se utilizarán moduladores del dolor (antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), si muestra un reflujo débilmente ácido se usarán agonistas GABA-B (baclofeno, lesogaberan, arbaclofen) o alginatos. El alginato desplaza caudalmente el bolsillo ácido dentro del estómago evitando de esta forma el reflujo del contenido gástrico. Se produce dicha acción debido a que una vez ingerido y gracias al bicarbonato que contiene se desplaza hacia la zona del fundus por encima del bolsillo gástrico produciendo un efecto protector puramente mecánico que dura aproximadamente 4 horas [29,30]. El papel de la cirugía antirreflujo y otros métodos invasivos en la ERGE refractaria es controvertido. Esto se debe, a que tanto la tradicional funduplicatura laparoscópica [31], como métodos más nuevos como la aplicación de energía de radiofrecuencia al esfínter esofágico inferior (Stretta), [32] muestran sus mejores resultados con pacientes que responden efectivamente al uso de IBP, y no presentan la misma eficacia en aquellos con respuestas parciales al mismo, por lo tanto, por el momento su uso debe ser restringido en pacientes sintomáticos y correctamente seleccionados [33]. Un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente [34] comparó la terapia médica convencional versus la cirugía en más de 366 pacientes con diagnóstico de pirosis refractaria. De todos los pacientes incluidos en el estudio, solo 78 presentaban una verdadera pirosis refractaria relacionada con el reflujo. Para ese subgrupo altamente seleccionado, la cirugía fue superior al tratamiento médico para el alívio sintomático (67% para la cirugía versus 28% para el tratamiento médico), lo que demuestra que la cirugia es una alternativa válida cuando el diagnóstico de pirosis refractaria es realizado correctamente.

Por último, la aparición de fármacos como el vonoprazan, que es un potente antisecretor que actúa inhibiendo la unión del potasio a la bomba de protones en la célula parietal gástrica ha mostrado mayor potencia, tiempo de acción más prolongado y la capacidad para bloquear tanto bombas de protones activas como inactivas por lo que pueden transformarse en el futuro cercano en el fármaco de primera línea para los pacientes refractarios al IBP [35].

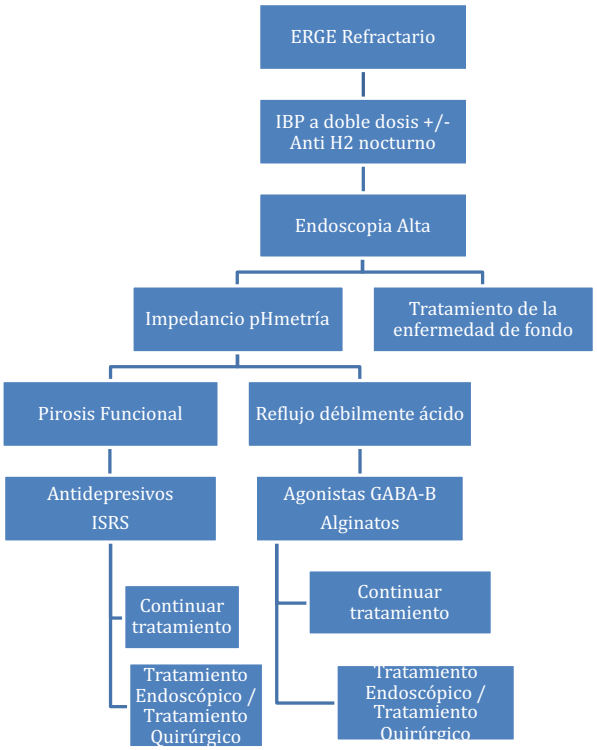

Figura 1.
Algoritmo de manejo del ERGE refractario

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Holtmann G, Maldonado-López E, Haag S. Heartburn in primary care: problems below the surface. J Gastroenterol. 2004;39:1027-34.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005; 54: 710-17.
4. Salis G. Revisión sistemática: epidemiología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Latinoamérica. Acta Gastroenterol Latinoam 2011; 41: 60-69.
5. Dacoll C, Umpierre V, Tomasso G, et al. Prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en Uruguay. Gastroenterol Hepatol. 2012;35(7):460-67.
6. Fass R, Shapiro M, Dekel R, et al. Systematic review: proton pump inhibitor failure in gastroesophageal reflux disease where next? Alimen Pharmacol Ther 2005;22:79-94.
7. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease--should we adopt a new conceptual framework?. Am J Gastroenterol. 2002;97(8):1901-09.
8. Hatlebakk JG, Katz PO, Castell DO. Medical therapy. Management of the refractory patient. Gastroenterol Clin North

Am. 1999;28(4):847-60.

9. Dean BB, Gano AD Jr, Knight K, et al. Effectiveness of proton pump inhibitors in non erosive reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:656-64.

10. Hungin AP, Rubin G, O´Flanagan H. Factors influencing compliance in long term proton pump inhibitor therapy in general practice. BR J, Gen Pract 1999;49:463-4.

11. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108(3):308-29.

12. The Gallup Organization. Gallup Study of Consumers´ Use of Stomach Relief Products. Princeton, NJ: The Gallup Organization, 2000.

13. Khan M, Santana J, Donnellan C, et al. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. Cochrane Database Syst Rev. 2007:CD003244.

14. Wang Y, Pan T, Wang Q, Guo Z. Additional bedtime H2-receptor antagonist for the control of nocturnal gastric acid breakthrough. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004275. Published 2009 Oct 7.

15. Hammer J, Schmidt B. Effect of splitting the dose of esomeprazole on gastric acidity and nocturnal acid breakthrough. Aliment Pharmacol Ther. 2004;19:1105-10.

16. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, et al. The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. Am J Gastroenterol 2008;103:2685–93.

17. McCallum RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastro esophageal reflux. Gastroenterology 1981;80:285-91.

18. Nguyen TM, Eslick GD. Systematic review: The treatment of noncardiac chest pain with antidepressants. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:493-500.

19. Boeckxstaens GE. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26(2):149-160.

20. Zhang Q, Lehmann A, Rigda R, et al. Control of transient lower oesophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA(B) agonist baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux disease. Gut 2002;50:19-24.

21. Cossentino MJ, Mann K, Armbruster SP, et al. Randomised clinical trial: the effect of baclofen in patients with gastro-oesophageal reflux--a randomised prospective study. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(9):1036-44.

22. Dammann HG, Fuchs W, Richter G, et al. Lansoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. Aliment Pharmacol Ther 1997;11:359-64.

23. Furuta T, Sugimoto M, Shirai N. Individualized therapy for gastroesophageal reflux disease: Potential impact of pharmacogenetic testing based on CYP2C19. Mol Diagn Ther 2012;16:223-34.

24. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, et al. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. Clinics. 2009;64:785-90.

25. Abid S, Mumtaz K, Jafri W, et al. Pill-induced esophageal injury: endoscopic features and clinical outcomes. Endoscopy. 2005 Aug;37(8):740-4.

26. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United Euro¬pean Gastroenterol J 2017; 5: 335-358.

27. Arias A, Pérez-Martínez I, Tenías JM, et al. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosi¬nophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. Aliment Pharmacol Ther 2016; 43: 3-15.

28. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. Idio¬pathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. Schweiz Med Wochenschr 1994; 124: 1419-29.

29. Williams DL, Haigh GG, Redfern JN. The symptomatic treatment of heartburn and dyspepsia with Liquid Gaviscon: a multicentre general practitioner study. J Int Med Res. 1979;7(6):551-5.

30. W.O. Rohof, R.J. Bennink, A.J. Smout, et al. An alginate-antacid formulation localizes to the acid pocket to reduce acid reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013 Dec;11(12): 1585-91.

31. Hatlebakk JG, Zerbib F, Bruley des Varannes S, et al. R; LOTUS Study Group. Gastroesophageal Acid Reflux Control 5 Years After Antireflux Surgery, Compared With Long-term Esomeprazole Therapy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(5):678-85.e3.

32. Fass R, Cahn F, Scotti DJ, et al. Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc. 2017;31(12):4865-82.

33. Pérez de la Serna J, Ruiz de León A, Sevilla Mantilla C. Resistencia al tratamiento en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Revista Asociación Castellana de Aparato Digestivo. 2007; 1:17-26.

34. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. N Engl J Med. 2019;381(16):1513-23.

35. Yang X, Li Y, Sun Y, et al. Vonoprazan: A Novel and Potent Alternative in the Treatment of Acid-Related Diseases. Dig Dis Sci. 2018;63(2):302-311.