

Impacto del uso de los inhibidores de la bomba de protones en el fenotipo endoscópico de pacientes con reflujo gastroesofágico

Ariel Pérez-Mendoza^{1*}, Rafael R. Jiménez-Córdoba¹, Reyna M. López-Alcaraz¹ y Francisco J. Sepúlveda-Cañamar²

¹Departamento de Endoscopia; ²Departamento de Oftalmología, Unidad Médica de Atención Ambulatoria N.º 7, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México

Resumen

Objetivos: Determinar si la frecuencia de los diferentes fenotipos endoscópicos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico se modifica en pacientes que no tomaron inhibidores de la bomba de protones antes de la endoscopia digestiva superior. **Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y comparativo de los hallazgos endoscópicos (basados en la Clasificación de Los Ángeles) en pacientes mayores de 18 años con síntomas predominantemente típicos de reflujo gastroesofágico. **Resultados:** Se evaluaron 114 pacientes, 56 (49.1%) consumían algún inhibidor de la bomba de protones (IBP) antes de la endoscopia y 58 (50.9%) no lo tomaron al menos siete días previos a la endoscopia. No hubo diferencias entre ambos grupos con respecto a edad, sexo, peso, tabaquismo y etilismo. Se observaron diferencias significativas en la frecuencia de esofagitis: fue más frecuente en los pacientes que no tomaron el IBP antes del procedimiento endoscópico (23.2 vs. 41.35%, $p < 0.001$). En el subanálisis entre los grados de esofagitis, la diferencia fue más significativa en aquellos con grado B y D (esofagitis grado A: 10.71 vs. 15.51%, $p = 0.131$; esofagitis grado B: 5.35 vs. 13.79%, $p = 0.002$; esofagitis grado C: 5.35 vs. 5.17%, $p = 0.930$; esofagitis grado D: 1.78 vs. 6.89%, $p = 0.007$). La esofagitis leve (grados A y B) fue más frecuente en el grupo que no tomó el IBP (16.07 vs. 29.31, $p = 0.001$); esta diferencia fue menor en el grupo con esofagitis severa (grados C y D) (7.14 vs. 12.06%, $p = 0.075$). **Conclusiones:** El uso de IBP antes de la endoscopia digestiva superior parece modificar el fenotipo endoscópico en pacientes con síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Palabras clave: ERGE. Esofagitis por reflujo. Endoscopia. Reflujo no erosivo. IBP.

Impact of the use of proton pump inhibitors in the endoscopic phenotype of patients with gastroesophageal reflux

Abstract

Objectives: To determine whether the frequency of endoscopic phenotypes in gastroesophageal reflux disease is modified in those patients who did not consume proton pump inhibitors (PPI) before upper gastrointestinal endoscopy. **Methods:** A retrospective and comparative study of endoscopic findings (according to Los Angeles Classification) was performed in patients older than 18 years, with predominantly typical symptoms of gastroesophageal reflux. **Results:** 114 patients

Correspondencia:

*Ariel Pérez-Mendoza
E-mail: dr.ariel.perez@hotmail.com
0188-9893© 2019. Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal, publicado por Permanyer México SA de CV, todos los derechos reservados.

Fecha de recepción: 13-05-2019
Fecha de aceptación: 17-06-2019
DOI: 10.24875/END.19000021

Disponible en internet: 06-09-2019
Endoscopia. 2019;31:108-114
www.endoscopia-ameg.com

were evaluated, 56 (49.1%) received PPI before endoscopy and 58 (50.9%) discontinued PPI. There were no differences in age, gender, weight, smoking and alcoholism in both groups. Significant differences were observed in the frequency of esophagitis, it was more frequent in patients who discontinued PPI before the endoscopic procedure (23.2 vs. 41.35%, $p < 0.001$). In the sub analysis between the grades of esophagitis, the difference was more significant in those with grade B and D (grade A esophagitis: 10.71 vs. 15.51%, $p = 0.131$; grade B esophagitis: 5.35 vs. 13.79%, $p = 0.002$; grade C esophagitis: 5.35 vs. 5.17%, $p = 0.930$; grade D esophagitis: 1.78 vs. 6.89%, $p = 0.007$). Mild esophagitis (grades A and B) was more frequent in the group without PPI (16.07 vs. 29.31, $p = 0.001$); this difference was less significant in the group with severe esophagitis (grades C and D) (7.14 vs. 12.06%, $p = 0.075$). **Conclusions:** The use of PPI before upper gastrointestinal endoscopy seems to modify the endoscopic phenotype in patients with typical symptoms of gastroesophageal reflux disease.

Key words: GERD. Reflux esophagitis. Endoscopy. Non-erosive reflux. PPI.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición altamente prevalente en nuestro medio. En la población latinoamericana, el estudio con mejor calidad fue publicado en Argentina en 2005. En él se reportaron: pirosis una vez por semana en el 16.8%, regurgitación una vez por semana en el 16.5% y cualquiera de los dos síntomas en el 23%¹. En México la prevalencia de pirosis en población abierta es del 19.6% (basado en el cuestionario de Roma II)². Recientemente se presentaron los datos de un estudio epidemiológico en México con 3,925 sujetos encuestados, de los cuales el 62% señalaron tener síntomas de reflujo (pirosis) durante el día en las últimas dos semanas y el 54.8% durante la noche; el 52.3% reportaron regurgitación durante el día³.

El diagnóstico de ERGE se realiza con la combinación del cuadro clínico, estudios como endoscopia, pH-metría esofágica y la respuesta a terapia antisecretora⁴.

La exploración endoscópica superior es uno de los métodos más útiles en el diagnóstico y tratamiento de la ERGE. Los hallazgos endoscópicos compatibles con reflujo son: esofagitis erosiva, estenosis esofágica, esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago. Para diagnosticar esofagitis erosiva, la lesión mínima es la rotura de la mucosa, basándose en la Clasificación de Los Ángeles⁵. Esta clasificación es la más usada debido a su aceptable concordancia interobservador, incluso en endoscopistas poco experimentados. Se describen cuatro grados: el grado A corresponde a una o más erosiones de tamaño no mayor de 5 mm que no se extiende entre dos pliegues mucosos; el grado B corresponde a una o más erosiones mayores de 5 mm, que no se extienden entre dos pliegues mucosos; el grado C corresponde a una o más erosiones que se continúan entre dos pliegues mucosos pero involucran menos del 75% de la circunferencia, y el grado D corresponde a una o más erosiones que involucran al menos el 75% de la circunferencia⁶. Se

recomienda realizar la endoscopia en el momento de la presentación de síntomas cuando existan datos sugestivos de complicación (disfagia, pérdida de peso no intencionado, hematemesis) o factores de riesgo para esófago de Barrett (mayor de 50 años, sexo masculino, raza blanca, historia familiar de esófago de Barrett o adenocarcinoma del esófago, tabaquismo, obesidad o síntomas de reflujo crónico)⁷. La especificidad de la endoscopia en presencia de hallazgos típicos de reflujo como erosiones, ulceración, estenosis péptica o esófago de Barrett es del 95%, sin embargo hasta el 50% de los pacientes con ERGE tienen hallazgos endoscópicos normales⁵.

Se ha aceptado que existen tres variedades fenotípicas, basadas en los hallazgos endoscópicos en la ERGE: no erosiva (presencia de síntomas en ausencia de erosiones de la mucosa esofágica visualizada con luz blanca), erosiva (evidencia de daño superficial o rotura de la mucosa esofágica) y esófago de Barrett (metaplasia intestinal especializada en esófago), las cuales tienen un comportamiento clínico diferente⁸. La variedad fenotípica más frecuente en México es la ERNE (no erosiva). Corresponde al 60-70% de los casos que reportan síntomas típicos de reflujo y que en algunas publicaciones se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico con endoscopia negativa, ya que estrictamente la ERNE requiere de criterios diagnósticos por pH-metría esofágica. En esta publicación se tomará el término ERNE para definir a pacientes con endoscopia negativa^{9,10}.

A pacientes con ERNE es necesario realizarles una pH-metría esofágica de 24 h para determinar el subtipo, ya que al menos el 40% de estos pacientes tendrán una exposición anormal al ácido (pacientes con verdadera ERNE); el resto, que presentan una exposición al ácido normal, se subclasifican en dos grupos: esófago hipersensible y pirosis funcional⁸. El consenso de Lyon es más estricto y recomienda realizar pH-metría esofágica en presencia de esofagitis erosiva grado A, ya que este fenotipo endoscópico puede encontrarse en

el 5-7.5% de pacientes controles asintomáticos; además en esofagitis B debido a que existe poca concordancia interobservador¹¹.

La prueba empírica con inhibidores de bomba de protones (IBP) se considera el abordaje inicial de pacientes con síntomas típicos de ERGE sin síntomas de alarma⁴, a pesar de tener una especificidad subóptima en el diagnóstico de la enfermedad¹². El uso de IBP es altamente efectivo para aliviar la esofagitis, lo que ocurre en 86% de los pacientes, con un número necesario a tratar (NNT) de 1.8¹³.

Por lo anterior, si el paciente está bajo tratamiento reciente con IBP, es posible que los hallazgos normales en el estudio endoscópico no precisamente signifiquen ERNE; existe dudas al respecto, que algún porcentaje de pacientes corresponda a una variedad erosiva ya resuelta¹⁴. Gaddam, et al. hicieron una comparación clínica, demográfica y endoscópica en una gran cohorte de paciente con ERNE y esofagitis erosiva, y observaron que los pacientes en los que no se suspendieron los IBP antes de la endoscopia era más posible que se clasificarán como ERNE (Odds Ratio [OR]: 3.2)¹⁵.

Hicimos un estudio retrospectivo y comparativo en pacientes con ERGE, con el objetivo de establecer si el uso de IBP antes de una endoscopia modifica la frecuencia de los fenotipos endoscópicos.

Material y métodos

Pacientes

Fueron considerados para incluirlos en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años en quienes se hizo una endoscopia superior por reflujo gastroesofágico, predominantemente con síntomas típicos (pirosis y regurgitación), en la Unidad Médica de Atención Ambulatoria N.º 7 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León, en el periodo comprendido entre abril del 2017 y mayo del 2018.

Se excluyeron los pacientes con síntomas predominantemente o exclusivamente atípicos de ERGE (tos, sensación de cuerpo extraño en faringe, disfonía, asma, hiperreactividad bronquial, dolor torácico no cardíaco).

Se obtuvo la información mediante revisión del expediente clínico y del registro de pacientes de la Unidad.

Equipo

Los estudios se hicieron por un solo endoscopista (A.P.M.), con un gastroscopio Olympus GIF-V2® y Procesador de video EVIS EXERA CV-160®. Se utilizó la

Clasificación de Los Ángeles para evaluar el grado de esofagitis por reflujo.

Cálculo de la muestra y análisis estadístico

Se hizo el cálculo de la muestra con el programa EpiInfo® versión 6, con la fórmula para estudios de cohorte no pareados y estudios transversales, tomando en cuenta los siguientes valores: riesgo en pacientes expuestos: 40% (riesgo de observar esofagitis erosiva en endoscopia en pacientes con uso de IBP), riesgo en no expuestos: 16% (riesgo de observar esofagitis erosiva sin el uso previo de IBP), intervalo de confianza: 90%, poder 80%; el tamaño de la muestra fue de 50 pacientes en cada grupo. Los valores de riesgo fueron propuestos basados en la experiencia de los autores.

Se compararon las diferencias del fenotipo endoscópico, es decir, la presencia o no de esofagitis erosiva, y su severidad, en dos grupos: el grupo que consumía IBP previamente al estudio endoscópico, y otro grupo, en el cual incluimos a todos los pacientes en quienes se suspendió o nunca tomaron estos medicamentos durante al menos 7 días. Las diferencias entre variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrada y las diferencias entre variables cuantitativas mediante la prueba de t de Student; se consideró como significativa la diferencia cuando el valor de p fue menor a 0.05. Las variables estudiadas fueron la presencia de esofagitis por reflujo (grados A-D de Los Ángeles) y la presencia de lesiones crónicas (estenosis o esófago de Barrett).

Resultados

Se evaluaron 535 expedientes de pacientes a quienes se les realizó endoscopia superior entre abril de 2017 y mayo de 2018. Se excluyeron 421 (415 fueron enviados por otra patología diferente a ERGE y 6 por tener síntomas predominantemente atípicos de ERGE). Al final se incluyeron 114 pacientes, 56 (49.1%) en el grupo que tomaba IBP antes del estudio endoscópico y 58 (50.9%) en los que no tomaba dicha medicación (Fig. 1). La mayor parte de los pacientes fueron mujeres (68.4%). La mediana de edad de la población fue de 53.7 (\pm 15.9) años para el primer grupo y 54.2 (\pm 16.1) años para el grupo que no tomaba IBP ($p = 0.92$). Tampoco hubo diferencias en el peso en ambos grupos: 27.69 (\pm 5.22) kg/m² vs.

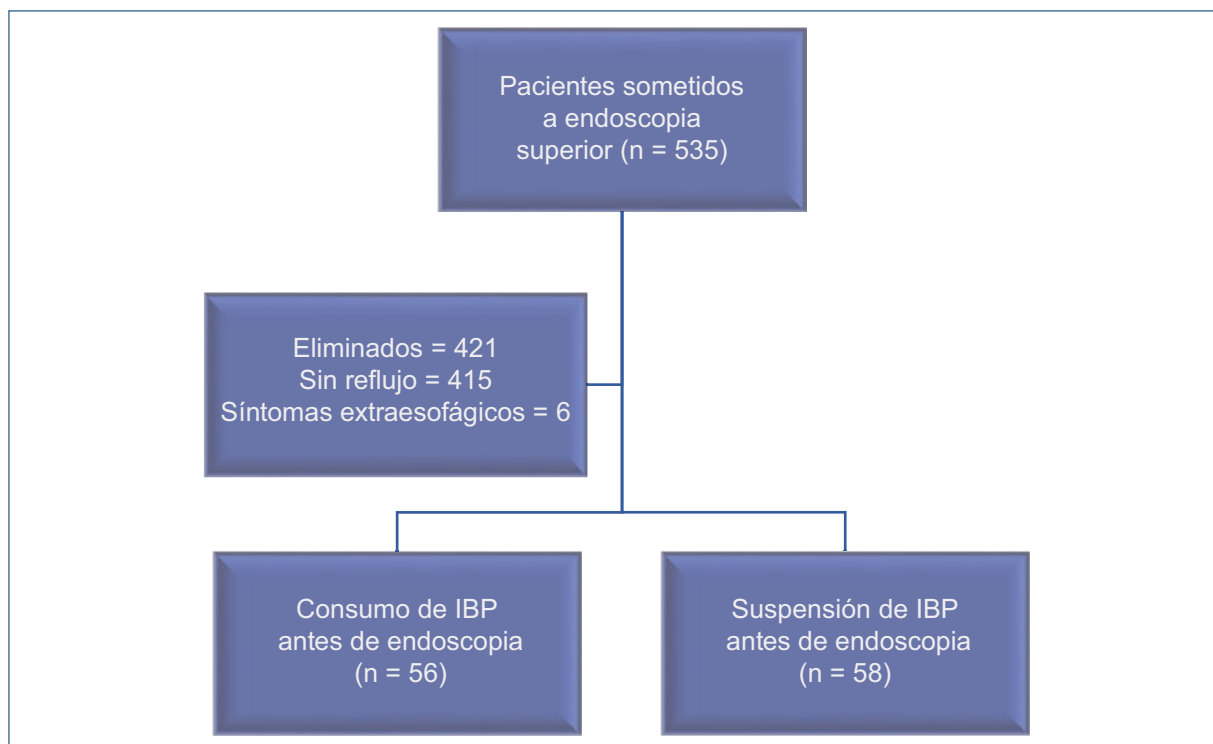


Figura 1. Selección de pacientes.
IBP: inhibidor de la bomba de protones.

Tabla 1. Características demográficas de la población

Características demográficas de la población					
	Ingesta de IBP antes de endoscopia		Suspensión de IBP antes de endoscopia		Valor de p
	n	% (DE)	n	% (DE)	
Número de casos	56	49.1%	58	50.9%	-
Hombres	18	15.7%	18	15.7%	0.89
Mujeres	38	33.3%	40	34.1%	0.52
Edad	53.7 (media)	(± 15.9)	54.2 (media)	(± 16.1)	0.92
Peso (IMC)	27.69 kg/m ² (media)	(± 5.22)	27.81 kg/m ² (media)	(± 4.69)	0.53
Tabaquismo	3	2.6%	4	3.5%	0.73
Etilismo	5	4.3%	2	1.7%	0.22

DE: desviación estándar; p: grado de significación; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal.

27.81 (± 4.69) kg/m² (p = 0.53), ni en el patrón de consumo de alcohol y tabaco (Tabla 1).

En 37 (32.5%) pacientes se identificó algún grado de esofagitis erosiva, es decir, la mayoría de los pacientes presentaron la variante no erosiva. La variante erosiva fue más frecuente en el grupo que no tomaba IBP (23.2 vs. 41.37%, p < 0.001) (Fig. 2). Se observaron lesiones crónicas en 7 pacientes (6.14%), de las cuales 3 fueron estenosis, 2 casos de esófago de Barrett

(confirmado histológicamente) y anillo de Schatzki en 2 pacientes; no se observaron diferencias en la prevalencia de lesiones crónicas en ambos grupos (p = 0.385).

Un análisis entre los grados de esofagitis demostró una diferencia significativa en la frecuencia de esofagitis B y D de Los Ángeles, las cuales se observaron más en el grupo que no tomaba IBP: esofagitis erosiva grado A (10.71 vs. 15.51%, p = 0.131), esofagitis erosiva grado B (5.35 vs. 13.79%, p = 0.002), esofagitis

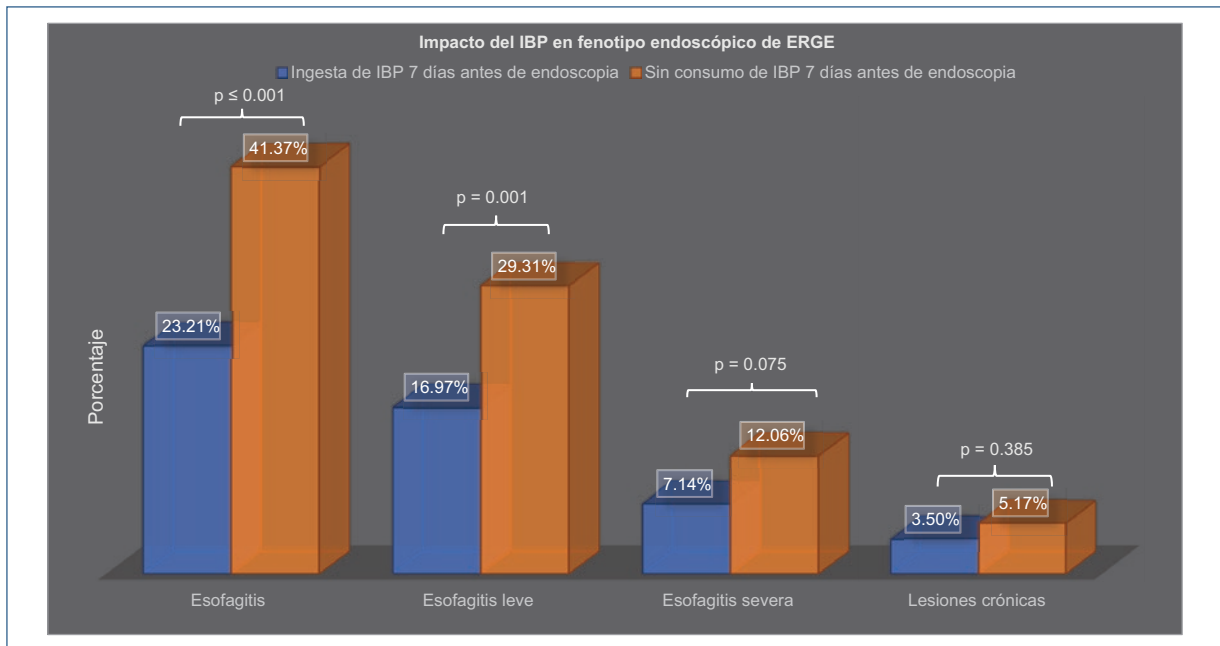


Figura 2. Hallazgos endoscópicos. Esofagitis leve: esofagitis A y B de la Clasificación de Los Ángeles. Esofagitis severa: esofagitis C y D de la Clasificación de Los Ángeles. Lesiones crónicas: estenosis o esófago de Barrett. IBP: inhibidor de la bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

erosiva grado C (5.35 vs. 5.17%, $p = 0.930$) y esofagitis erosiva grado D (1.78 vs. 6.89%, $p = 0.007$) (Fig. 3).

Subclasificamos a los pacientes en dos grupos. Aquellos con esofagitis grados A y B de Los Ángeles los consideramos como esofagitis erosiva leve; en el segundo grupo, con esofagitis erosiva severa, incluimos a pacientes con esofagitis grados C y D. La frecuencia de esofagitis erosiva leve fue mayor en el grupo de pacientes en quienes no tomaban el IBP antes del procedimiento endoscópico (16.07 vs. 29.31%, $p = 0.001$). La diferencia fue menor en el grupo con esofagitis erosiva severa (7.14 vs. 12.06%, $p = 0.075$).

Discusión

La ERGE tiene varios fenotipos endoscópicos, los cuales pueden incluir: variedad no erosiva o con endoscopia negativa, esofagitis erosiva y esófago de Barrett, que tienen un comportamiento clínico diferente⁸. En México se ha demostrado, como sucede en otras partes del mundo, que la variedad más frecuente es la no erosiva, que corresponde al 60-70% de los casos^{9,10}. Los pacientes con endoscopia negativa se subclasifican, con base en los hallazgos de una pH-metría esofágica, en aquellos con exposición anormal al ácido (ERNE), esófago hipersensible (exposición esofágica

al ácido normal, pero con correlación de síntomas) y pirosis funcional (exposición esofágica al ácido normal, sin correlación de síntomas)⁸.

La esofagitis erosiva puede detectarse con endoscopios con luz blanca, pero la ausencia de estas alteraciones no constituye una prueba de que el paciente no tenga reflujo. Algunas técnicas endoscópicas avanzadas como la endoscopia de alta resolución o la imagen de banda estrecha, pueden detectar cambios más sutiles en la mucosa esofágica sugestivos de ERGE, sin embargo, ninguna de estas técnicas ha sido validada para el diagnóstico de la enfermedad y no están disponibles en la mayoría de los centros¹⁴.

En nuestros resultados podemos observar que en los pacientes con síntomas típicos de reflujo, la variedad endoscópica más frecuente es la no erosiva; es importante notar que esta frecuencia se modifica considerablemente cuando no se usa IBP antes de la endoscopia (58.6 vs. 76.7%); este cambio es más evidente en el grupo con esofagitis leve, lo que probablemente se deba a que en un paciente con esofagitis erosiva más severa (grados C o D) tardará más tiempo en cicatrizar la mucosa. Los hallazgos apoyan los encontrados por Gaddam, et al., quienes evaluaron a 966 pacientes con reflujo; el tratamiento con IBP antes de la endoscopia era un factor de riesgo para clasificar al

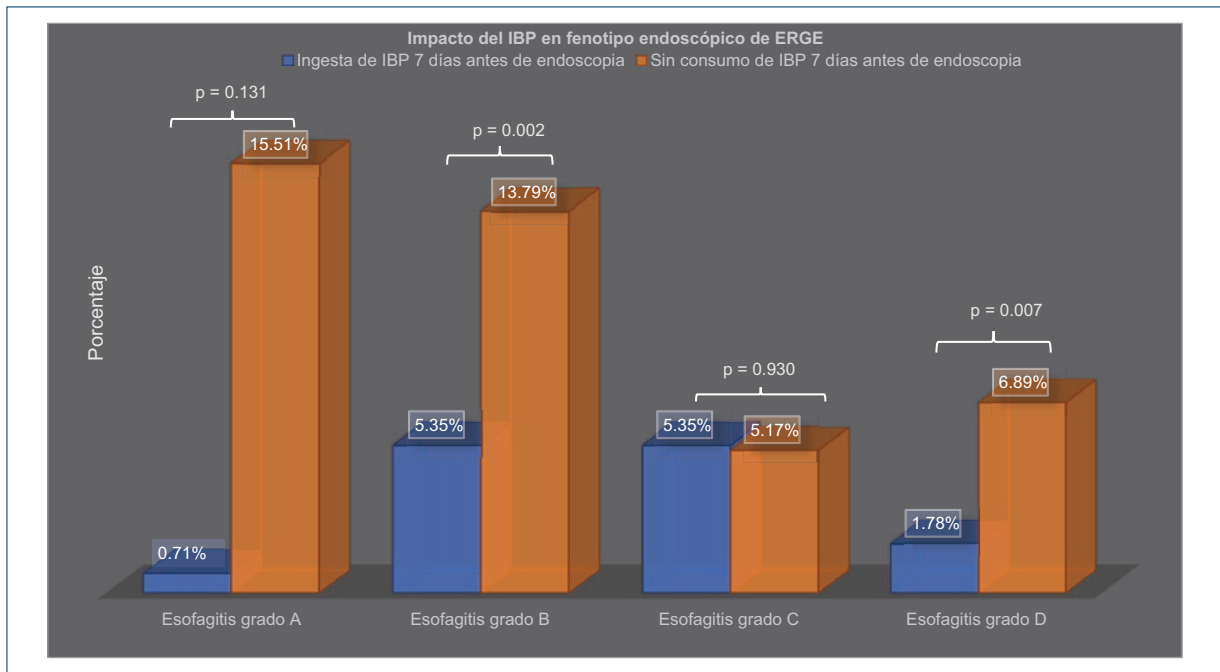


Figura 3. Hallazgos endoscópicos. Clasificación de Los Ángeles. IBP: inhibidor de la bomba de protones; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

paciente como ERNE (OR: 3.19; IC 95%: 2.14-4.77, $p < 0.001$) en el análisis multivariante¹⁵; así como los hallazgos de Poh, et al., donde los pacientes «vírgenes» al tratamiento con IBP reportaron mayor frecuencia de esofagitis (30.8 vs. 6.7%) comparado con los que había recibido tratamiento con estos fármacos¹⁶.

El grupo de pacientes con síntomas de reflujo y endoscopia negativa es heterogéneo, muestra una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento. En estos pacientes es necesario realizar una investigación más extensa, con pH-metría esofágica para poder clasificar adecuadamente la enfermedad. En México, Carmo-Sánchez, et al. evaluaron a este grupo de pacientes, encontrando un 28% con enfermedad por reflujo no erosivo (es decir, síntomas que tienen una relación causal con el reflujo ácido anormal) y un 72% con pirosis funcional, (dentro de este grupo, los autores incluyeron aquellos con esófago hipersensible)¹⁰.

Existe poca evidencia de la historia natural de la enfermedad, por lo que el diagnóstico de ERNE basado en los hallazgos endoscópicos es especulativo, debido a que en un paciente que no ha recibido tratamiento empírico, una mucosa sin lesiones típicas de reflujo no necesariamente significa que nunca han tenido erosiones, ya que existen reportes donde esofagitis por reflujo pueden sanar con el uso de

placebo¹⁷. Para aquellos pacientes que están bajo tratamiento empírico, el diagnóstico de ERNE es aún más especulativo, porque a los pacientes, por lo general, no se les indica suspender el IBP antes de una endoscopia¹⁴. La escasa evidencia muestra que aquellos con una determinante variante fenotípica es poco probable que cambien a lo largo del tiempo; el cambio de ERNE a esofagitis erosiva es del 10%, con un rango de 0-30%^{18,19}.

Las limitaciones del estudio son el diseño retrospectivo, no pudimos hacer un análisis en aquellos pacientes que nunca consumieron IBP (*naive*), debido a no había registros específicos en este rubro. El tiempo para definir que un paciente «no tomaba» IBP fue tomado arbitrariamente, creemos que ampliando este valor (por ejemplo, a 14 días), la prevalencia del fenotipo endoscópico podría modificarse aún más.

Conclusiones

Los hallazgos sugieren que el uso de IBP antes de una endoscopia modifica el fenotipo endoscópico de los pacientes con síntomas típicos de ERGE, lo que podría impactar en el abordaje diagnóstico; los pacientes pueden ser catalogados erróneamente como un fenotipo endoscópico no erosivo, o de esofagitis leve,

siendo necesario usar pH-metría esofágica y/u otro estudio para clasificar adecuadamente la enfermedad. Consideramos que, en el abordaje diagnóstico de los pacientes con ERGE, convendría no usar IBP al menos en los 7 días previos al estudio endoscópico, sin embargo, es necesario comprobar los resultados con un ensayo clínico aleatorizado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M; Argentinean Gastro-Oesophageal Reflux Study Group. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:331-42.
2. López-Colombo A, Morgan D, Bravo-González D, Montiel-Jarquín A, Méndez-Martínez S, Schmulson M. The epidemiology of functional gastrointestinal disorders in Mexico: a population-based study. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:606174.
3. Remes TJ. Síntomas gastrointestinales en México. Estudio SIGAME. Un estudio de la epidemiología de los trastornos funcionales en México. México: ASECOM; 2015.
4. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;8:308-28.
5. Kahrilas P, Yadlapati R, Roman S. Emerging dilemmas in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *F1000Res.* 2017; 6:1748.
6. Lundell L, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis – clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles Classification. *Gut.* 1999;45:172-80.
7. ASGE Standards of Practice Committee, Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc.* 2015;81(6):1305-10.
8. Huerta-Higa F, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, Hernández-Guerrero A, Torres-Villalobos G, Ramos-de la Medina A, et al. Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte I. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(4):193-213.
9. Soto Pérez JC, Icaza ME, Vargas F, Valdovinos Díaz MA. Non-erosive gastroesophageal reflux disease, Incidence of clinical forms, characteristics of esophageal exposure to acid and symptomatic correlations. *Rev Gastroenterol Mex.* 2003;68(2):113-9.
10. Carmona-Sánchez R, Solana-Sentíes S, Esmer-Sánchez D, Álvarez Tostado-Fernández JF. La prevalencia de los diferentes grupos que integran la enfermedad por reflujo con endoscopia negativa. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005;70:6-13.
11. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-62.
12. Prakash GC. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: Friend or foe. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(9):46.
13. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):CD003244.
14. Armstrong D. A critical assessment of the current status of non-erosive reflux disease. *Digestion.* 2008;78(Suppl 1):46-54.
15. Gaddam S, Wani S, Ahmed H, Maddur P, Hall SB, Gupta N, et al. The impact of pre-endoscopy proton pump inhibitor use on the classification of non-erosive reflux disease and erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(10):1266-74.
16. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodríguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:28-34.
17. Caos A, Breiter J, Perdomo C, Barth J. Long-term prevention of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease relapse with rabeprazole 10 or 20 mg vs. placebo: results of a 5-year study in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(3):193-202.
18. Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) and erosive esophagitis—a spectrum of disease or special entities? *Z Gastroenterol.* 2007; 45(11):1156-63.
19. Savarino E, Marabotto E, Bodini G, Pellegatta G, Coppo C, Giambroño E, et al. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2017;63(3):175-83.