

Persistencia de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones

Estudio observacional

Persistent gastroesophageal reflux disease symptoms in patients treated with proton pump inhibitors

An observational study

PATRICIA EUGENIA ALVAREZ-QUINTERO, ÁLVARO VALLEJOS-NARVÁEZ,
GLORIA ESPERANZA CASTRO-OSMAN, ANDRÉS DAVID DÍAZ-PORTILLA • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4754>

Resumen

Introducción: la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) tiene alta prevalencia, impactando la calidad de vida y generando altos costos en salud. Aunque los inhibidores de bomba de protones (IBP) son el tratamiento principal, hasta 55% de los pacientes mantiene síntomas persistentes.

Objetivo: determinar la prevalencia de persistencia de síntomas de ERGE en pacientes con tratamiento actual o reciente con IBP.

Metodología: estudio observacional descriptivo de corte transversal en 434 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico previo de ERGE que asistieron a consulta ambulatoria en un panel de médicos seleccionados en Colombia. Se evaluó la persistencia y/o recaída de síntomas, y se analizaron variables sociodemográficas y clínicas mediante estadística descriptiva y análisis bivariado.

Resultados: el 94.5% de los pacientes reportaron al menos un síntoma relacionado con ERGE en los últimos siete días, siendo la pirosis (75.8%) y la regurgitación (74.2%) los síntomas más frecuentes. Se observó una menor proporción de síntomas en pacientes que tomaron IBP en la mañana y antes de una comida. El dexlansoprazol y esomeprazol se relacionaron con una menor frecuencia de síntomas en comparación con otros IBP.

Conclusión: la alta persistencia de síntomas a pesar del uso de IBP supera cifras internacionales, lo que podría reflejar diferencias en el método utilizado para el diagnóstico de ERGE, la adherencia al tratamiento, factores genéticos o comportamientos culturales en la población colombiana. Las diferencias en efectividad entre IBP resaltan la necesidad de personalizar tratamientos, optimizar pautas posológicas y educar sobre su administración correcta del tratamiento. (*Acta Med Colomb* 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4754>).

Palabras clave: *reflujo gastroesofágico, inhibidores de la bomba de protones, efectividad, farmacovigilancia, signos y síntomas digestivos.*

Abstract

Introduction: gastroesophageal reflux disease (GERD) has a high prevalence, affecting quality of life and generating high healthcare costs. Although proton pump inhibitors (PPIs) are the main treatment, up to 55% of patients have persistent symptoms.

Objective: to determine the prevalence of persistent GERD symptoms in patients with current or recent PPI treatment.

Method: a descriptive, cross-sectional observational study of 434 patients over the age of 18 with a prior GERD diagnosis who were seen as outpatients by a panel of selected physicians in Colombia. Symptom persistence and/or relapse was evaluated, and sociodemographic and clinical variables were analyzed through descriptive statistics and bivariate analyses.

Results: 94.5% of patients reported at least one GERD symptom in the previous seven days,

Dra. Patricia Eugenia Alvarez-Quintero: Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Docente adscrita Universidad El Bosque, IPS La Carolina; Dr. Álvaro Vallejos-Narváez: Gloria Esperanza Castro-Osman: Especialista en Epidemiología, Magister en Ciencias Farmacología, Magister en Educación para Profesionales de la Salud. Megalabs Colombia SAS; Dr. Andrés David Díaz-Portilla: Especialista en Epidemiología y Magister en Farmacología Clínica. Compensar EPS. Bogotá, D.C. (Colombia).

Correspondencia: Dr. Andrés David Díaz-Portilla. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-Mail: andresddiazp@gmail.com
Recibido: 14/V/2025 Aceptado: 4/IX/2025

with heartburn (75.8%) and reflux (74.2%) being the most frequent. There were fewer symptoms among patients who took PPIs in the morning and before meals. Dexlansoprazole and esomeprazole were associated with a lower frequency of symptoms, compared to other PPIs.

Conclusion: the high persistence of symptoms despite PPI use exceeds the international figures, which could reflect differences in adherence to treatment, genetic factors or cultural behaviors in the Colombian population. The variable effectiveness between PPIs underscores the need to individualize treatment, optimize dosing, and educate on correct treatment administration. (*Acta Med Colomb* 2026; 51. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2026.4754>).

Keywords: *gastroesophageal reflux, proton pump inhibitors, effectiveness, pharmacovigilance, gastrointestinal signs and symptoms.*

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), se define como una condición en la que el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago provoca síntomas y complicaciones (1, 2). La ERGE es un trastorno común que tiene variaciones en la prevalencia según el área geográfica. Se ha descrito que afecta aproximadamente a 20% de la población adulta en países de altos ingresos (3). En América del Norte la prevalencia es 19.55%, mientras que en China es 4.16% (4), y en Colombia de 11.98% (5). La predisposición genética, el tabaquismo, la obesidad y los malos hábitos alimenticios son factores de riesgo significativos (6). Los síntomas típicos incluyen pirosis y regurgitación, pero también puede presentarse con síntomas menos comunes como disfagia y tos crónica (3). Además, la ERGE puede manifestarse con complicaciones esofágicas como esofagitis, estenosis esofágica, esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico (3). Estos síntomas pueden llevar a una disminución considerable en la calidad de vida, afectando tanto la salud física como mental de los pacientes (7). Los estudios han demostrado que la gravedad de los síntomas de la ERGE, como la regurgitación frecuente, está asociada con una disminución clínicamente relevante en la calidad de vida relacionada con la salud (8).

El tratamiento incluye modificaciones en el estilo de vida, medicación con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y, en algunos casos, cirugía (9). Los IBP son considerados el tratamiento de primera línea, debido a su eficacia en la supresión del ácido gástrico, lo que resulta en un alivio significativo de los síntomas típicos, así como en la curación de la esofagitis erosiva (10). En pacientes con esofagitis erosiva, los IBP logran un alivio completo de los síntomas en 70-80% de los pacientes (1) y se consideran efectivos para prevenir la recurrencia de la esofagitis y las complicaciones asociadas, como el sangrado gastrointestinal o la formación de estenosis (11). Sin embargo, en la ERGE no erosiva (NERD), la respuesta a los IBP puede ser menos predecible, con tasas de alivio sintomático completas que rondan entre el 50% y 60% (1); esto podría estar relacionado con la necesidad del uso de un método diagnóstico adicional para confirmar ERGE en los pacientes sin esofagitis o con esofagitis grado A, como lo sugiere el consenso de Lyon 2.0. A pesar de su eficacia, en general se considera que hasta

45-55% de los usuarios diarios de IBP pueden experimentar persistencia parcial o completa de los síntomas, debido a la refractariedad a los IBP, lo que indica ineficacia clínica en algunos casos (12-24). En cuanto a los síntomas extraesofágicos de la ERGE, la eficacia de los IBP es inconsistente y, en muchos casos, no concluyente (15). Estudios han mostrado que tratamientos alternativos, como la funduplicatura transoral sin incisión, son más efectivos que los IBP en la eliminación de síntomas extraesofágicos en pacientes con hernias hiatales pequeñas (16).

La recurrencia de los síntomas de ERGE tras la discontinuación de los IBP se debe a un aumento de la secreción ácida gástrica, conocida como hiperacidez de rebote, que puede inducir síntomas de reflujo (17). En pacientes con ERGE no erosiva (NERD), aproximadamente dos tercios experimentan una recaída sintomática al suspender los IBP (1). En el caso de la esofagitis erosiva, la interrupción de los IBP puede llevar a una rápida recurrencia de la esofagitis erosiva, especialmente en pacientes con esofagitis erosiva de grado C o D según la clasificación de Los Ángeles (1), siendo la recurrencia de los síntomas casi universal dentro de los seis meses posteriores a la discontinuación del tratamiento (1). Por lo tanto, se recomienda que estos pacientes continúen con la terapia a largo plazo para mantener la curación (1). Sin embargo, existen preocupaciones con respecto a su uso prolongado, incluyendo los riesgos potenciales de enfermedad renal crónica, eventos cardiovasculares y alteraciones en la absorción del calcio y magnesio, lo que puede conducir a osteoporosis y desequilibrio electrolítico, así como infecciones, particularmente en adultos mayores con comorbilidades (18, 19).

Los síntomas de ERGE refractarios se definen generalmente como la persistencia de síntomas típicos de ERGE, como la pirosis y la regurgitación, a pesar de un tratamiento adecuado con IBP durante al menos ocho semanas (1). Las causas de la refractariedad a los IBP incluyen el diagnóstico incorrecto, la falta de adherencia al tratamiento, y condiciones como la hipersensibilidad al reflujo y la pirosis funcional (20, 21). Factores como la hiperalgesia, la alodinia y la ansiedad aumentada pueden influir significativamente en la percepción de los síntomas en estos pacientes (22). Por último, la adherencia incorrecta al tratamiento, en términos de dosis y tiempo de administración, también puede contribuir

a la falta de respuesta a los IBP (23). Las estrategias de optimización para pacientes refractarios incluyen aumentar la dosis de IBP, cambiar a IBP no metabolizados por CYP2C19, agregar agentes esofagoprotectores o proquinéticos, aunque estos tienen un éxito limitado en algunos casos, y finalmente considerar estrategias endoscópicas de radiofrecuencia o quirúrgicas (24-26).

Teniendo en cuenta lo anterior, y debido a las características culturales, dietéticas y del sistema de salud colombiano, se considera prioritario validar la efectividad de los IBP. Por ello, el objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de pacientes (con tratamiento actual o con antecedente de tratamiento reciente con algún IBP en el último año) que presentan persistencia de síntomas relacionados con la ERGE, en pacientes con diagnóstico previo de la enfermedad y que asisten a consulta externa de un panel seleccionado de médicos en Colombia.

Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo de tipo corte transversal, multicéntrico, llevado a cabo en la consulta particular ambulatoria de un grupo de médicos generales y/o especialistas en cuatro ciudades de Colombia: Bogotá D.C, Medellín, Cartago y Popayán. Este estudio incluyó 434 pacientes con edad igual o mayor a 18 años, con diagnóstico previo de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) de acuerdo con los criterios de diagnóstico establecidos por World Gastroenterology Organisation (WGO), el American College of Gastroenterology (ACG) y las guías de la Asociación Colombiana de Gastroenterología (ACG) y con tratamiento actual o con antecedente de tratamiento reciente (en el último año) con algún IBP. Se excluyeron pacientes con enfermedad mental o psiquiátrica que a juicio del investigador impida una adecuada obtención de información, así como a pacientes que rechazan la participación en el estudio, o quienes a juicio del investigador no comprendan o no estén dispuestos a contestar adecuadamente las preguntas.

La recolección de datos se realizó entre mayo de 2019 y diciembre de 2024 a cargo de los médicos investigadores. El período de observación se limitó al único momento de entrevista que realizó el médico tratante con el paciente para la recolección de la información en instrumentos debidamente parametrizados.

Para el análisis de la información, las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. En las variables cuantitativas, previa prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, se calcularon las medidas de tendencia central (media, mediana), y sus respectivas medidas de dispersión (desviación estándar [DS], rango intercuartílico [RIC]), según corresponda. Se realizó un análisis exploratorio para posibles relaciones entre las variables dependientes e independientes de interés para los investigadores. Para las variables cualitativas independientes, se realizó la prueba de chi cuadrado (χ^2) y, cuando fue necesario, se llevó a cabo la prueba de Fisher. En los análisis

de muestra independiente que incluyeron una variable cualitativa dicotómica y una variable cuantitativa, se realizó la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney o la prueba de T de Student dependiendo si tuvo o no distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se calculó el odds ratio (OR) asociado a intervalos de confianza a 95%, cuando el valor p fue inferior al error alfa (5%), se consideró una significancia estadística. El análisis estadístico se realizó a través del software Jamovi V2.6.19.

El protocolo del estudio fue aprobado por un comité de ética debidamente certificado y fue conducido bajo las directrices de las leyes, regulaciones y/o guías internacionales y locales, de ética médica, de los preceptos de la Declaración de Helsinki y de Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Los sujetos del estudio, en el marco del cumplimiento del habeas data, autorizaron su participación voluntaria previa al inicio del estudio, manteniendo la confidencialidad de la información y sin representar cambio en su tratamiento ni en su atención médica con respecto a la posibilidad de no participar. Durante el estudio no se generó ningún tipo de influencia al médico tratante en su práctica clínica habitual.

Resultados

Se incluyeron un total de 434 pacientes con un promedio de edad de 54.7 años (DS 16.7 años), siendo la mayor proporción de pacientes del género femenino (61.5% IC 95% 56.9-66.0%), provenientes de Bogotá D.C (93.3 % IC 95% 90.5-95.3%) y de estrato socioeconómico medio alto y alto. La media del índice de masa corporal (IMC) fue 25.4 kg/m² (DS 3.8 kg/m²), siendo la clasificación nutricional más frecuente el sobrepeso (44.9% IC 95% 40.3-49.6%).

La polifarmacia –uso de 5 o más medicamentos (26)– se presentó en 19.1% de los pacientes (n= 83; IC 95% 15.7-23.1%), con una mediana de medicamentos por paciente de 2 medicamentos (RIC 1-4 medicamentos). En relación con los medicamentos concomitantes en la población evaluada se encontró que 66.1% usó al menos un medicamento diferente a inhibidor de bomba de protones (IBP), dentro de los más frecuentes se encontraron los medicamentos antihipertensivos como los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA-II), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), calcio-antagonistas, entre otros, con 22.6% (n=98; IC95% 18.9-26.8%), seguido los medicamentos para enfermedades endocrinas, como los análogos de hormona tiroidea con 13.4% (n=58; IC 95% 10.5-16.9%), y los medicamentos para otros síntomas gastrointestinales, como antiespasmódicos y proquinéticos con 12.2% y otros medicamentos para enfermedad ácido-péptica, como los antiácidos con 9.9%. En el grupo de “otros medicamentos” al final de la Tabla 1 se encuentran las vitaminas, minerales y sulfato ferroso.

Con respecto a las características de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, al momento de ingreso al estudio, la mediana de tiempo de síntomas de reflujo fue de 24 meses (RIC 5-36 meses). Dentro de los antecedentes gastrointes-

Tabla 1. Factores clínicos y sociodemográficos de la población.

Variable	Descripción	Número	(%)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Edad		Media 54.7	DS 16.7		
Género	Femenino	267	61.5	56.9	66.0
	Masculino	167	38.5	34.0	43.1
Ciudad	Bogotá	405	93.3	90.5	95.3
	Medellín	13	3.0	1.7	5.1
	Cartago	12	2.8	1.5	4.8
	Popayán	4	0.9	0.3	2.5
Estrato socioeconómico	Estrato 1	3	0.7	0.1	2.1
	Estrato 2	12	2.8	1.5	4.8
	Estrato 3	69	15.9	12.8	19.7
	Estrato 4	185	42.6	38.1	47.3
	Estrato 5	106	24.4	20.6	28.7
	Estrato 6	59	13.6	10.7	17.2
Índice de Masa Corporal (IMC)		Media 25.4	DS 3.8		
Clasificación nutricional	Bajo peso	10	2.3	1.2	4.3
	Peso normal	191	44.0	39.4	48.7
	Sobrepeso	195	44.9	40.3	49.6
	Obesidad	38	8.8	6.4	11.8
Uso de otros medicamentos		287	66.1	61.5	70.4
Grupos terapéuticos	Medicamentos antihipertensivos	98	22.6	18.9	26.8
	Medicamentos para enfermedades endocrinas	58	13.4	10.5	16.9
	Medicamentos para otros síntomas gastrointestinales	53	12.2	9.5	15.7
	Medicamentos para enfermedad ácido-péptica diferente a IBP (Ej. antiácidos)	43	9.9	7.4	13.1
	Medicamento para enfermedades del sistema nervioso	35	8.1	5.8	11.1
	Medicamentos hipoglucemiantes	31	7.1	5.1	10.0
	Medicamentos para enfermedades reumatológicas	17	3.9	2.4	6.2
	Medicamentos analgésicos	15	3.5	2.1	5.7
	Medicamentos en hematología (antiagregantes y anticoagulantes)	9	2.1	1.1	4.0
	Otros medicamentos	60	13.8	10.9	17.4

IC: intervalo de confianza; DS: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IBP: inhibidor de bomba de protones.

tinales diferentes a ERGE, identificados por endoscopia o estudios previos al inicio del estudio, se evidenció que 52.3% tenían reporte de gastritis, 18.7% hallazgo de hernia hiatal y 15.9% de esofagitis, siendo la principal categoría la esofagitis A y esofagitis B en base a la clasificación de Los Ángeles (Tabla 2).

De la población incluida, el 89.2% (IC95% 85.9%-91.8%) ingresaron con uso activo de IBP y la población restante lo había suspendido dentro del período del último año. En relación con los pacientes que tenían un uso actual de IBP, la mediana de tiempo de IBP fue de 4 meses (RIC 1-12 meses)

y para los pacientes que habían suspendido el medicamento, la mediana de tiempo de uso fue de 2 meses (RIC 1-3 meses). El IBP reportado con mayor frecuencia fue esomeprazol en 53.5% (IC 95% 48.8%-58.1%) de los pacientes, seguido por dexlansoprazol y omeprazol con 17.1% y 15.9% de los pacientes, respectivamente (Tabla 3).

En cuanto al momento del día del uso de IBP, de forma general, el 71.4% (n=310; IC 95% 67.0%-75.5%) de los pacientes reportaron uso del medicamento en la franja horaria de la mañana (Tabla 3), siendo a su vez el comportamiento más frecuente en el análisis particular de cada IBP (Figura

Tabla 2. Características del reflujo gastroesofágico y hallazgos endoscópicos asociados.

Variable		Clasificación	Número de pacientes	(%)	IC 95%	
					Límite inferior	Límite superior
Tiempo (meses) de evolución de ERGE al ingreso del estudio			Mediana 24 meses	RIC 5-36 meses		
Antecedente de gastritis			227	52.3	47.6	57.0
Antecedente de hernia hiatal			81	18.7	15.3	22.6
Antecedente de esofagitis			69	15.9	12.8	19.7
	Esofagitis A	30	6.9	4.9	9.7	
	Esofagitis B	22	5.1	3.3	7.6	
	Esofagitis C	5	1.2	0.4	2.8	
	Esofagitis D	4	0.9	0.3	2.5	
	Esofagitis no clasificada	8	1.8	0.9	3.7	
Antecedente de hallazgo <i>Helicobacter Pylori</i>			33	7.6	5.5	10.5
Antecedente de esófago de Barret			5	1.2	0.4	2.8
Antecedente de úlcera esofágica, gástrica o duodenal			4	0.9	0.3	2.5
Antecedente de candidiasis orofaríngea			1	0.2	0.0	1.5
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; RIC: rango intercuartílico; IC: intervalo de confianza.						

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; RIC: rango intercuartílico; IC: intervalo de confianza.

1), seguido posteriormente con el uso en franjas horarias variables y en franja nocturna.

Respecto a la forma en que los pacientes toman el IBP y su relación con las comidas, se evidencia que hasta un total de 215 pacientes (49.5%; IC 95% 44.9%-54.2%) consumían el IBP por fuera de lo recomendado, lo cual corresponde a una administración entre 30 y 60 minutos antes de la comida (Tabla 3). Este uso recomendado fue mayormente reportado en los pacientes con uso de esomeprazol, dexlansoprazol y pantoprazol (Figura 2). En relación con lansoprazol, la mayor parte de los pacientes reportaron con mayor frecuencia el uso después de una comida o toma variable con respecto

a las comidas, y para omeprazol se evidencia con mayor proporción el uso del medicamento en menos de 30 minutos antes de una comida o con toma variable en relación con las comidas.

Al realizar la evaluación de los síntomas relacionados con ERGE, se interrogó a los pacientes en relación con la presencia de síntomas en los últimos siete días previos a la entrevista. Un total de 410 pacientes (94.5% IC95% 91.9%-96.3%) reportaban al menos un síntoma relacionado con ERGE. Al realizar una distinción de los pacientes en base al uso actual o reciente de IBP, de los 387 pacientes con uso activo de IBP al momento del interrogatorio, 367 (94.8%

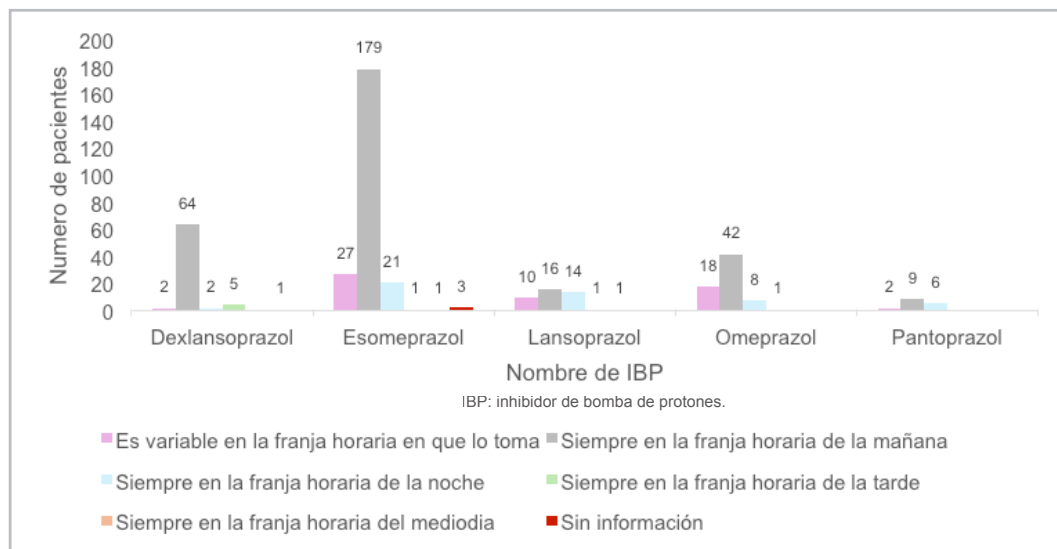
**Figura 1.** Distribución del momento del día en el que fue administrado el IBP.

Tabla 3. Descripción de tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP).

Variable	Clasificación	Número de pacientes	(%)	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Tratamiento con IBP	Si, actualmente	387	89.2	85.9	91.8
	No en la actualidad, pero sí en el último año.	47	10.8	8.2	14.1
Meses tomando IBP en pacientes con uso actual de IBP		Mediana 4 meses	RIC 1-12 meses		
Meses tomando IBP en pacientes que ya suspendieron tratamiento		Mediana 2 meses	RIC 1-3 meses		
Tipo de inhibidor de bomba de protones	Esomeprazol	232	53.5	48.8	58.1
	Dexlansoprazol	74	17.1	13.8	20.9
	Omeprazol	69	15.9	12.8	19.7
	Lansoprazol	42	9.7	7.2	12.9
	Pantoprazol	17	3.9	2.4	6.3
Momento del día toma el IBP	Siempre en la franja horaria de la mañana	310	71.4	67.0	75.5
	Es variable la franja horaria en que lo toma	59	13.6	10.7	17.2
	Siempre en la franja horaria de la noche	51	11.8	9.0	15.2
	Siempre en la franja horaria de la tarde	8	1.8	0.9	3.7
	Siempre en la franja horaria del mediodía	2	0.5	0.0	1.8
	Sin dato	4	0.9	0.3	2.5
Forma en que el paciente toma el IBP y su relación con las comidas:	Entre 1 hora y 30 minutos antes de una comida	219	50.5	45.8	55.1
	Menos de 30 minutos antes de una comida	83	19.1	15.7	23.1
	La toma es variable respecto de las comidas	58	13.4	10.5	16.9
	Después de una comida	40	9.2	6.8	12.4
	Junto con una comida	31	7.1	5.1	10.0
	Sin dato	3	0.7	0.1	2.1

IC: intervalo de confianza

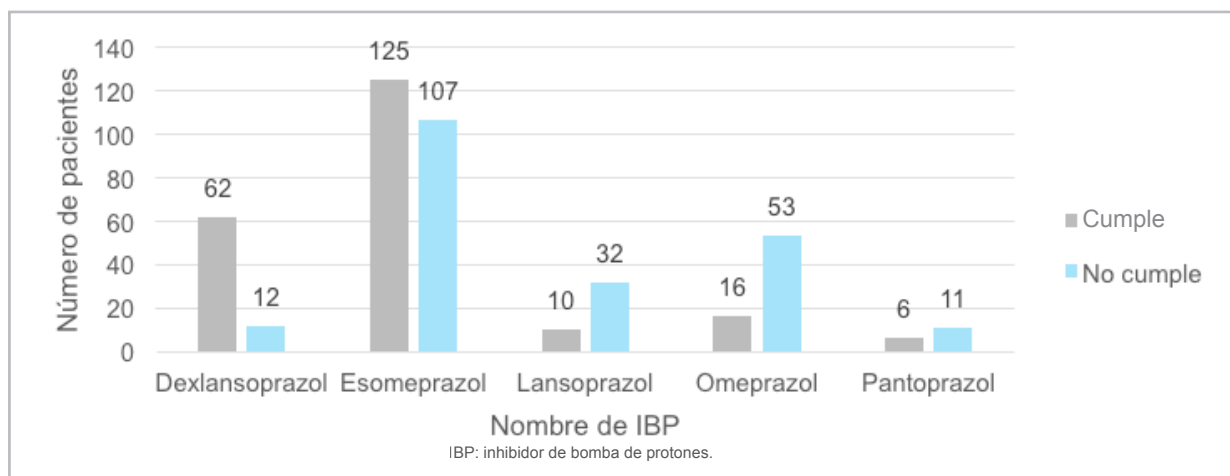


Figura 2. Distribución del cumplimiento de uso de IBP y relación con las comidas.

IC 95% 92.1%-96.6%) reportaron al menos un síntoma. De los 47 pacientes con IBP suspendido en el último año, 43 (91.5% IC95% 79.4%-97.1%) reportaron de forma positiva la presencia de al menos un síntoma.

El síntoma más frecuentemente reportado fue el de pirosis en 75.8% (n= 329; IC95% 71.6%-79.6%), con una frecuencia reportada en mayor parte de 4-7 días por semana. Los siguientes síntomas con mayor frecuencia fueron la regurgitación y el despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE respectivamente (Tabla 4).

Se realizó un análisis exploratorio buscando posibles relaciones con la aparición de síntomas cardinales de ERGE. En relación con momento del día en el que tomaban el IBP, pacientes que reportaban que tomaban este siempre en la franja horaria de la mañana tenían proporcionalmente menos síntomas que los pacientes que lo tomaban en otras franjas horarias, principalmente en los síntomas de regurgitación y despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE (Tabla 5).

Respecto al uso de IBP y su relación con las comidas, se encontró en los pacientes que manifestaron el uso de IBP entre 1 hora y 30 minutos antes de una comida, manifestaron

proporcionalmente menos síntomas que los pacientes con consumo de estos en otros momentos diferentes con relación a los alimentos (Tabla 6).

Al analizar los síntomas cardinales de ERGE y el tipo de IBP reportado por cada paciente, se evidenció que una menor proporción de síntomas de regurgitación se presentaron en los pacientes con uso de dexlansoprazol (63.5% vs. 76.4%; P 0.021 OR: 0.53; IC 95% 0.31-0.91). A su vez, el síntoma de despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE se encontró en menor proporción en los pacientes que reportaron uso de dexlansoprazol (51.4% vs. 68.9%; P 0.004; OR: 0.47 IC 95% 0.28-0.79) y esomeprazol (58.2% vs. 74.8%; P < 0.001; OR: 0.47 IC 95% 0.31-0.70) en comparación con los otros IBP (Tabla 7).

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que, a pesar del uso generalizado de IBP, 94.5% de pacientes continúa presentando al menos un síntoma relacionado con la ERGE, siendo la pirosis y la regurgitación los más frecuentes. Este hallazgo sugiere que una proporción significativa de pacientes no está obteniendo un control adecuado de sus síntomas a

Tabla 4. Descripción de síntomas de ERGE en los siete días previos a la entrevista.

Síntomas de ERGE	Frecuencia de síntomas por semana	Número de pacientes	Porcentaje	IC 95 %	
				Límite inferior	Límite superior
Presencia de al menos un síntoma		410	94.5	91.9	96.3
Pirosis		329	75.8	71.6	79.6
Frecuencia de pirosis	1 día	115	26.5	22.6	30.9
	De 2-3 días	86	19.8	16.3	23.8
	Entre 4 y 7 días	128	29.5	25.4	34.0
Regurgitación		322	74.2	69.9	78.1
Frecuencia de regurgitación	1 día	104	24.0	20.2	28.2
	De 2 a 3 días	92	21.2	17.6	25.3
	Entre 4 y 7 días	126	29.0	25.0	33.5
Despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE		286	65.9	61.3	70.2
Frecuencia de despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE	1 día	78	18.0	14.7	21.9
	De 2 a 3 días	116	26.7	22.8	31.1
	Entre 4 y 7 días	92	21.2	17.6	25.3
Epigastralgia		282	65.0	60.4	69.3
Frecuencia de epigastralgia	1 día	66	15.2	12.1	18.9
	De 2-3 días	83	19.1	15.7	23.1
	Entre 4 y 7 días	133	30.7	26.5	35.2
Náuseas		271	62.4	57.8	66.9
Frecuencia de náuseas	1 día	85	19.6	16.1	23.6
	De 2 a 3 días	104	24.0	20.2	28.2
	Entre 4 y 7 días	82	18.9	15.5	22.9
ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IC: intervalo de confianza.					

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IC: intervalo de confianza.

Tabla 5. Reporte de síntomas en relación con el momento del día de toma del IBP.

Momento del día de toma del IBP		Pirosis			Regurgitación			Despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE		
		Si	No	Valor P	Si	No	Valor P	Si	No	Valor P
Es variable la franja horaria en que lo toma	Observado	52	7	0.114	55	4	<.001	37	3	<.001
	% de fila	88.1 %	11.9 %		93.2 %	6.8 %		92.5 %	7.5 %	
Siempre en la franja horaria de la mañana	Observado	226	84		211	99		93	126	
	% de fila	72.9 %	27.1 %		68.1 %	31.9 %		42.5 %	57.5 %	
Siempre en la franja horaria de la noche	Observado	38	13		44	7		28	3	
	% de fila	74.5 %	25.5 %		86.3 %	13.7 %		90.3 %	9.7 %	
Siempre en la franja horaria de la tarde	Observado	7	1		6	2		51	7	
	% de fila	87.5 %	12.5 %		75.0 %	25.0 %		87.9 %	12.1 %	
Siempre en la franja horaria del mediodía	Observado	2	0		2	0		75	8	
	% de fila	100.0 %	0.0 %		100.0 %	0.0 %		90.4 %	9.6 %	
Sin dato	Observado	4	0		4	0		2	1	
	% de fila	100.0 %	0.0 %		100.0 %	0.0 %		66.7 %	33.3 %	

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

pesar del tratamiento con IBP, considerado la piedra angular en el manejo de la ERGE (27, 28). Es por tanto que en estos pacientes se debe pensar no solo en refractariedad, sino en diagnósticos alternativos, requiriendo estudios como la pH-impedanciometría para determinar la presencia o ausencia de reflujo con parámetros definidos por el consenso de Lyon 2.0 e incluso la necesidad de manometría esofágica de alta resolución para evaluar diagnósticos alternativos.

Estos hallazgos son superiores a otros estudios, que reportan una persistencia de síntomas entre 45 y 55% (13, 29). Estudios previos han demostrado que la refractariedad a los IBP puede estar influenciada por factores como la presencia de

trastornos funcionales esofágicos, como el ardor funcional o la hipersensibilidad al reflujo, que no responden a la supresión del ácido gástrico (23, 30), así como al aumento del reflujo proximal (31). Otra causa es la falta de mejoría en la depuración química del esófago, lo que se traduce en una exposición prolongada a los contenidos gástricos, incluso cuando la acidez se ha reducido (32). Adicionalmente, algunos pacientes pueden experimentar reflujo débilmente ácido o de gas, que no es completamente controlado por los IBP (33). Es importante también considerar factores como la integridad de la mucosa esofágica y la presencia de comorbilidades psicológicas, que pueden influir en la percepción de los síntomas (33).

Tabla 6. Reporte de síntomas con relación a la toma de IBP en relación con las comidas.

Toma de IBP en relación con las comidas		Pirosis			Regurgitación			Despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE		
		Si	No	Valor P	Si	No	Valor P	Si	No	Valor P
Después de una comida	Observado	31	9	0.042	36	4	<.001	37	3	<.001
	% de fila	77.5%	22.5%		90.0%	10.0%		92.5%	7.5%	
Entre 1 hora y 30 minutos antes de una comida	Observado	152	67		128	91		93	126	
	% de fila	69.4%	30.6%		58.4%	41.6%		42.5%	57.5%	
Junto con una comida	Observado	26	5		28	3		28	3	
	% de fila	83.9%	16.1%		90.3%	9.7%		90.3%	9.7%	
La toma es variable respecto de las comidas	Observado	50	8		54	4		51	7	
	% de fila	86.2%	13.8%		93.1%	6.9%		87.9%	12.1%	
Menos de 30 minutos antes de una comida	Observado	67	16		73	10		75	8	
	% de fila	80.7%	19.3%		88.0%	12.0%		90.4%	9.6%	
Sin dato	Observado	3	0		3	0		2	1	

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Tabla 7. Reporte de síntomas con relación al tipo de IBP reportado.

Nombre de IBP			Pirosis				Regurgitación				Despertar nocturno asociado a síntomas por ERGE			
			Si	No	Valor P	Odds ratio	Si	No	Valor P	Odds ratio	Si	No	Valor P	Odds ratio
Esomeprazol	Si	Observado	173	59	0.519	0.86 IC95% (0.55 – 1.35)	167	65	0.259	0.77 IC95% (0.50 – 1.20)	135	97	<0.001	0.47 IC95% (0.31 – 0.70)
		% de fila	74.6%	25.4%			72.0%	28.0%			58.2%	41.8%		
	No	Observado	156	46			155	47			151	51		
		% de fila	77.2%	22.8%			76.7%	23.3%			74.8%	25.2%		
Dexlansoprazol	Si	Observado	53	21	0.356	0.76 IC95% (0.43 – 1.35)	47	27	0.021	0.53 IC95% (0.31 – 0.91)	38	36	0.004	0.47 IC95% (0.28 – 0.79)
		% de fila	71.6%	28.4%			63.5%	36.5%			51.4%	48.6%		
	No	Observado	276	84			275	85			248	112		
		% de fila	76.7%	23.3%			76.4%	23.6%			68.9%	31.1%		
Omeprazol	Si	Observado	53	16	0.832	1.07 IC95% (0.58 – 1.96)	56	13	0.149	1.60 IC95% (0.84 – 3.06)	59	10	<0.001	3.59 IC95% (1.78 – 7.24)
		% de fila	76.8%	23.2%			81.2%	18.8%			85.5%	14.5%		
	No	Observado	276	89			266	99			227	138		
		% de fila	75.6%	24.4%			72.9%	27.1%			62.2%	37.8%		
Pantoprazol	Si	Observado	13	4	0.948	1.04 IC95% (0.33 – 3.26)	14	3	0.433	1.65 IC95% (0.46 – 5.86)	16	1	0.012	8.71 IC95% (1.14 – 66.30)
		% de fila	76.5%	23.5%			82.4%	17.6%			94.1%	5.9%		
	No	Observado	316	101			308	109			270	147		
		% de fila	75.8%	24.2%			73.9%	26.1%			64.7%	35.3%		
Lansoprazol	Si	Observado	37	5	0.05	2.53 IC95% (0.96 – 6.63)	38	4	0.011	3.61 IC95% (1.26 – 10.40)	38	4	<.001	5.52 IC95% (1.93 – 15.80)
		% de fila	88.1%	11.9%			90.5%	9.5%			90.5%	9.5%		
	No	Observado	292	100			284	108			248	144		
		% de fila	74.5%	25.5%			72.4%	27.6%			63.3%	36.7%		

Otro factor que puede relacionarse con la alta persistencia de síntomas incluye la variabilidad genética en las enzimas metabolizadoras de fármacos, como el CYP2C19, que puede afectar la respuesta a los IBP (34). Los pacientes metabolizadores rápidos y ultra-rápidos pueden tener una menor respuesta al tratamiento debido a una eliminación más rápida del fármaco, lo que puede llevar a una menor supresión del ácido y, por ende, a una persistencia de los síntomas de ERGE (35, 36).

La adherencia al tratamiento y la correcta administración de los IBP son cruciales para el éxito terapéutico en la ERGE (37), ya que el uso incorrecto puede llevar a una percepción de refractariedad (23). En el presente estudio, se observó una menor frecuencia de síntomas en pacientes que tomaban los IBP en la mañana y entre 30 y 60 minutos antes de una comida, lo que sugiere la importancia de la correcta administración del tratamiento. De acuerdo con la literatura, los IBP como omeprazol y lansoprazol son más susceptibles a la variabilidad en la adherencia debido a su metabolismo dependiente del CYP2C19 (38). Asimismo, la administración de los IBP en relación con las comidas puede influir en su biodisponibilidad y efectividad. La mayoría de los IBP pueden ser administrados en la mañana o en la noche, pero generalmente se recomienda la ingesta matutina para un mejor control de la acidez gástrica durante el día (39).

En el presente estudio se evidenció que el uso de ciertos IBP, como el dexlansoprazol y el esomeprazol, se relacionaron con una menor proporción de pacientes con algunos síntomas en comparación con otros IBP, lo que sugiere diferencias en la eficacia clínica entre estas moléculas. En el caso del dexlansoprazol, su mecanismo de liberación dual permite una absorción inicial en el duodeno y una absorción posterior en el intestino delgado, contribuyendo a un control eficaz del pH intragástrico independientemente del momento de la ingesta de alimentos (40). Una revisión sistemática y un metanálisis demostraron que el dexlansoprazol superó significativamente al placebo y a otros inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la resolución de los síntomas de acidez y reflujo en pacientes con ERGE, se observaron más días y noches sin acidez, en particular en aquellos con síntomas moderados a graves (40). En cuanto a la comparación con esomeprazol, un estudio prospectivo aleatorizado encontró que ambos medicamentos tienen una eficacia similar en el alivio de los síntomas de la ERGE después de 24 semanas de tratamiento a demanda, aunque dexlansoprazol mostró menos días con síntomas de reflujo (41). Lo anterior podría reflejar diferencias de los pacientes en la experiencia en términos de los síntomas reportados.

Los resultados expuestos resaltan la necesidad de estrategias para optimizar el manejo de la ERGE en Colombia. La

alta frecuencia de persistencia sintomática sugiere que una parte considerable de los pacientes podría beneficiarse de una reevaluación y ajustes del tratamiento. Además, la educación sobre la adherencia, la correcta administración de los IBP, la identificación y modificación de factores dietéticos y de estilo de vida, la evaluación de comorbilidades psicológicas y la consideración de pruebas diagnósticas adicionales, como la endoscopia con biopsia, la pH-metría esofágica o la pH-impedanciometría esofágica con o sin tratamiento según sea el caso, así como la manometría esofágica de alta resolución, podrían contribuir a mejorar los resultados del tratamiento.

En relación con las estrategias de optimización del tratamiento en pacientes con ERGE refractaria a IBP, se debe considerar el aumento de la dosis de IBP, el cambio a IBP independientes de CYP2C19 (42), la adición de agentes esofagoprotectores o proquinéticos, y la consideración de estrategias endoscópicas o quirúrgicas según la necesidad de cada caso (43). A pesar de estas estrategias, un número significativo de pacientes podría continuar con síntomas, lo que indica la necesidad de enfoques de tratamiento personalizados y más investigación sobre terapias alternativas (44). Adicionalmente, comprender los aspectos psicológicos, como la ansiedad y la hipervigilancia esofágica, también puede jugar un papel en la persistencia de los síntomas (45).

El presente estudio tiene algunas limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, se trata de un estudio transversal, lo que impide establecer asociaciones causales con relación a la persistencia de los síntomas. En segundo lugar, la muestra de pacientes se obtuvo de un panel de médicos seleccionados de consultorios particulares, lo que podría limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones de pacientes con ERGE en Colombia. En tercer lugar, la gran mayoría de la población provenía de la ciudad de Bogotá y pertenecía a estratos socioeconómicos más altos, que podría limitar la extrapolación de la información a otros grupos de pacientes. En cuarto lugar, no se evaluaron las dosis de IBP lo cual podría variar interpretación de la eficacia del tratamiento. En quinto lugar, no se conoce con exactitud el porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados con pH-metría de 24 horas más impedanciometría. Adicionalmente, no se evaluaron directamente algunos factores que podrían haber contribuido a la persistencia de los síntomas, como los factores dietéticos y de estilo de vida, los factores psicosociales (como la ansiedad o estrés) y la variabilidad genética. Finalmente, el estudio depende de la información reportada por los pacientes, lo que podría generar sesgos de memoria o subregistro de síntomas.

Futuros estudios podrían centrarse en la evaluación longitudinal de los pacientes para determinar la evolución de los síntomas en el tiempo y evaluar el impacto de diferentes estrategias terapéuticas. Además, la investigación sobre biomarcadores que permitan identificar a los pacientes con mayor riesgo de refractariedad podría contribuir a la personalización del tratamiento. Finalmente, se recomienda fomentar programas de educación para pacientes y profe-

sionales de la salud sobre la importancia de la adherencia y el correcto uso de los IBP.

Conclusión

El presente estudio pone en evidencia que una alta proporción de pacientes con ERGE experimentan persistencia de síntomas a pesar del tratamiento con IBP, lo que subraya la necesidad de estrategias más efectivas para el manejo de la enfermedad. La correcta administración de los IBP, la selección adecuada del tratamiento y el monitoreo continuo de los pacientes son aspectos clave para mejorar los resultados clínicos.

Agradecimientos

Agradecemos la participación de los doctores Gloria Inés Romero Beltrán, Jesús Fernando Ospina Arias, Mario Roberto Santamaría Sandoval, Luis Guillermo Carvajal Mejía, Fabio Alberto Moreno Moreno, Hermida Rengifo Alejandro, Fredy Calambas, Juan Pablo Arango Shima, Luis Aníbal Murillo Mosquera e Ingris del Carmen Bohórquez por su apoyo en el desarrollo del estudio.

Referencias

1. **Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ.** ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2022;117(1):27–56.
2. **Dunbar KB.** Gastroesophageal Reflux Disease. *Annals of internal medicine*. 2024;177(8):113–28.
3. **Maret-Ouda J, Markar SR, Lagergren J.** Gastroesophageal Reflux Disease: A Review. *JAMA*. 2020;324(24):2536–47.
4. **Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD, Conway BR, Ghori MU.** Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–14.
5. **Benigno D, Albis R, Galiano MT, Mendoza B, Rincón R, Fernando L, et al.** Prevalencia de síntomas del reflujo gastroesofágico y factores asociados: una encuesta poblacional en las principales ciudades de Colombia. *Revista colombiana de Gastroenterología*. 2017;31(4):337–7.
6. **Hassan HN, Al-Hadrawy ZAA, Shehab SJ, Al-fahham AA.** Gastroesophageal Reflux Disease: Epidemiology, Pathogenesis and Therapeutic Approaches. *International Journal of Health & Medical Research*. 2024;03(07).
7. **Tack J, Becher A, Mulligan C, Johnson DA.** Systematic review: the burden of disruptive gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;35(11):1257–66.
8. **Kahrilas PJ, Jonsson A, Denison H, Wernersson B, Hughes N, Howden CW.** Impact of regurgitation on health-related quality of life in gastro-oesophageal reflux disease before and after short-term potent acid suppression therapy. *Gut*. 2013;63(5):720–6.
9. **Katzka DA, Kahrilas PJ.** Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020;371.
10. **Freedberg DE, Kim LS, Yang YX.** The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706–15.
11. **Targownik LE, Fisher DA, Saini SD.** AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology*. 2022;162(4):1334–42.
12. **Leowattana W, Leowattana T.** Potassium-competitive acid blockers and gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol*. 2022;28(28):3608–19.
13. **Delshad SD, Almario C V, Chey WD, Spiegel BMR.** Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 2020;176(5):139–48.
14. **Baldi F.** PPI-Refractory GERD: an Intriguing, Probably Overestimated, Phenomenon. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015;17(7):15–7.
15. **Vaezi MF, Katzka D, Zerbib F.** Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1018–29.
16. **Trad KS, Barnes WE, Simoni G, Shughoury AB, Mavrelis PG, Raza M, et al.** Transoral incisionless fundoplication effective in eliminating GERD symptoms in partial responders to proton pump inhibitor therapy at 6 months: The TEMPO randomized clinical trial. *Surg Innov*. 2015;22(1):26–40.

17. **Namikawa K, Björnsson ES.** Rebound Acid Hypersecretion after Withdrawal of Long-Term Proton Pump Inhibitor (PPI) Treatment—Are PPIs Addictive? *Int J Mol Sci.* 2024;25(10).
18. **Meyer JC, MacBride-Stewart S, Fadare JO, Abdulrahman Jairoun A, Haque M, Massele A, et al.** Key Considerations From a Health Authority Perspective When Proton Pump Inhibitors Are Used to Treat Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Their Implications. *Cureus.* 2022;14(11):20–2.
19. **Sardar MB, Babar M.** Optimizing Gastroesophageal Reflux Disease treatment: a call to shift from omeprazole. *J Pak Med Assoc.* 2024;74(9):1742–1742.
20. **Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C.** Revisiting Montreal: New Insights into Symptoms and Their Causes, and Implications for the Future of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):414–21.
21. **Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al.** ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):1–25.
22. **Gloria Kang GJ, Ewing-Nelson SR, Mackey L, Schlitt JT, Marathe A, Abbas KM SS.** Patients with refractory reflux symptoms: What do they have and how should they be managed? *Physiol Behav.* 2018;176(1):139–48.
23. **Ribolsi M, Cicala M, Zentilin P, Neri M, Mauro A, Efthymakis K, et al.** Prevalence and clinical characteristics of refractoriness to optimal proton pump inhibitor therapy in non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(10):1074–81.
24. **Davis TA, Gyawali CP.** Refractory Gastroesophageal Reflux Disease: Diagnosis and Management. *J Neurogastroenterol Motil.* 2024;30(1):17–28.
25. **Naik RD, Meyers MH, Vaezi MF.** Treatment of Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2020;16(4):196–205.
26. **Yadlapati R, DeLay K.** Proton Pump Inhibitor–Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):15–27.
27. **Boateng I, Pascual C, Grassby P.** The impact of polypharmacy on health outcomes in the elderly. *Authorea Prepr.* 2022;60:1–10.
28. **Scarpignato C, Sloan JA, Wang DH, Hunt RH.** Gastrointestinal pharmacology: practical tips for the esophagologist. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1481(1):90–107.
29. **El-Serag H, Becher A, Jones R.** Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):720–37.
30. **Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R.** Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(6):1073–1080.e1.
31. **Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, Boeckstaens GE.** 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(10):1647–55.
32. **Frazzoni M, Frazzoni L, Tolone S, De Bortoli N, Savarino V, Savarino E.** Lack of improvement of impaired chemical clearance characterizes PPI-refractory reflux-related heartburn. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(5):670–6.
33. **Sifrim D, Zerbib F.** Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61(9):1340–54.
34. **Gronich N, Lavi I, Lejbkowitz F, Pinchev M, Rennert G.** Association of CYP2C19 Polymorphism With Proton Pump Inhibitors Effectiveness and With Fractures in Real-Life: Retrospective Cohort Study. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(5):1084–92.
35. **Zhao X, Zhang Z, Lu F, Xiong M, Jiang L, Tang K, et al.** Effects of CYP2C19 genetic polymorphisms on the cure rates of *H. pylori* in patients treated with the proton pump inhibitors: An updated meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:938419.
36. **Zhang HJ, Zhang XH, Liu J, Sun LN, Shen YW, Zhou C, et al.** Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacol Res.* 2020;152.
37. **Dal-Paz K, Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti R, Quigley EMM.** Low levels of adherence with proton pump inhibitor therapy contribute to therapeutic failure in gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2012;25(2):107–13.
38. **Ierardi E, Losurdo G, Fortezza RF La, Principi M, Barone M, Leo A Di.** Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. *World J Gastroenterol.* 2019;25(34):5097–104.
39. **Wiesner A, Zwolińska-Wcisło M, Paśko P.** Effect of food and dosing regimen on safety and efficacy of proton pump inhibitors therapy—a literature review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7).
40. **Nunes GP, Silveira TC, Marciano JVS, dos Reis-Prado AH, Ferrisse TM, dos Anjos EB, et al.** The Effect of Dexamprazole on Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2).
41. **Chiang HH, Wu DC, Hsu PI, Kuo CH, Tai WC, Yang SC, et al.** Clinical efficacy of 60-mg dexamprazole and 40-mg esomeprazole after 24 weeks for the on-demand treatment of gastroesophageal reflux disease grades A and B: A prospective randomized trial. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:1347–56.
42. **Klotz U, Schwab M, Treiber G.** CYP2C19 Polymorphism and Proton Pump Inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004;95(1):2–8.
43. **Pooja Rani, Rajesh Asija, Rashmi Khanijau.** Review on management of GERD. *World J Biol Pharm Heal Sci.* 2022;12(3):216–23.
44. **Armstrong D, Srinivasan S, Rooker C, Sinclair P, Taylor E, Sharma P.** Symptom Profile, Proton Pump Inhibitor Therapy, and Diagnostic Testing in Patients With Persistent Reflux-Like Symptoms: Results From a Population-Based Survey. *Foregut.* 2024;4(1):32–9.
45. **Wong M, Chen C.** High recurrence of reflux symptoms following proton pump inhibitor therapy discontinuation in patients with Los Angeles grade A/B erosive esophagitis: What is the next step? *Adv Dig Med.* 2024;11(2):63–4.

