



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), julio-agosto 2024,
Volumen 8, Número 4.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

PHARMACOLOGICAL AND NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX

Dra. Gissell Andrea Galarza Vera
Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

Dr. Richard Eddy Barrezueta Moreira
Universidad Técnica de Manabí

Dra. Katherine Monserrate Arcentales Mero
Instituto Ecuatoriano De Seguridad Social IESS

Dra. Evelyn Isabel Cedeño Mendoza
Universidad Laica Eloy Alfaro De Manabi

Dra. Silvia Giulianna Lecaro Gómez
Universidad Católica Santiago de Guayaquil

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i4.12749

Tratamiento farmacológico y no farmacológico del reflujo gastroesofágico

Dra. Gissell Andrea Galarza Vera¹gissell132222@gmail.comUniversidad Laica Eloy Alfaro de Manabí
Hospital de Especialidades Portoviejo**Dr. Richard Eddy Barrezueta Moreira**rbarrezueta@yahoo.com<https://orcid.org/0009-0004-4855-2194>Universidad Técnica de Manabí
Hospital de Especialidades de Portoviejo**Dra. Katherine Monserrate Arcentales Mero**katherine.arcentales@iess.gob.ecInstituto Ecuatoriano De Seguridad Social IESS
Universidad Laica Eloy Alfaro De Manabi**Dra. Evelyn Isabel Cedeño Mendoza**evelyn.cedeno.med@gmail.comUniversidad Técnica de Manabí
Hospital de Especialidades Portoviejo**Dra. Silvia Giuliani Lecaro Gómez**silviaglecarog@gmail.com

Universidad Católica Santiago de Guayaquil

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un trastorno causado por el flujo retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago. Millones de personas a nivel mundial se ven afectadas por los síntomas clínicos producidos por esta patología, los que se presentan con mayor frecuencia son: pirosis y regurgitación, y su prevalencia ha aumentado especialmente en América del Norte y el este de Asia. Aunque la ERGE es una enfermedad común, su patogénesis es bastante compleja y multifactorial, lo que conlleva a que muchos pacientes continúen experimentando síntomas adversos a pesar del tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los cambios en el estilo de vida son importantes en el tratamiento de la ERGE. El tratamiento para esta patología debe ser individualizado de acuerdo en cómo los síntomas responden a diferentes dietas y factores como la obesidad, actividad física, tabaquismo, la elevación de la cabecera de la cama, la posición al acostarse. A pesar de que hay pocos estudios que se enfoquen netamente en las técnicas diagnósticas y modalidades de tratamiento, esta revisión bibliográfica enfatiza las áreas previamente mencionadas, explorando los avances terapéuticos de la ERGE.

Palabras clave: ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico, inhibidores de bombas de protones, estilo de vida, tratamiento

¹ Autor Principal

Correspondencia: gissell132222@gmail.com

Pharmacological and non-pharmacological treatment of gastroesophageal reflux

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a disorder caused by the retrograde flow of gastric content into the esophagus. Millions of people worldwide are affected by the clinical symptoms of this condition, with the most frequent being heartburn and regurgitation, and its prevalence has notably increased, especially in North America and East Asia. Although GERD is a common disease, its pathogenesis is quite complex and multifactorial, leading many patients to continue experiencing adverse symptoms despite prolonged treatment with proton pump inhibitors (PPIs). Lifestyle changes are crucial in the treatment of GERD. Treatment for this condition should be individualized based on how symptoms respond to different diets and factors such as obesity, physical activity, smoking, bed elevation, and sleeping position. Despite the limited number of studies focusing specifically on diagnostic techniques and treatment modalities, this review emphasizes these areas and explores therapeutic advances in GERD.

Keywords: GERD, gastroesophageal reflux disease, proton pump inhibitors, lifestyle, treatment

Artículo recibido 15 julio 2023

Aceptado para publicación: 17 agosto 2023



INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las patologías digestivas más frecuentes a nivel mundial que afecta a niños y adultos. Inicialmente, suele ser detectada en el ámbito de la atención primaria, desde donde los pacientes son referidos a gastroenterólogos para su tratamiento especializado. El fenotipo más frecuente de ERGE es la enfermedad por reflujo no erosiva. De acuerdo a la definición de Montreal, ERGE se desarrolla por el reflujo del contenido gástrico causando complicaciones, sin embargo, la definición de la Conferencia de Roma IV se enfocó en los síndromes funcionales similares a los producidos por ERGE (1).

La prevalencia de la ERGE a nivel mundial se estimó en base a la presentación de los síntomas más comunes como la regurgitación y la pirosis. Una revisión sistemática indicó que en el Occidente, la prevalencia de esta patología corresponde entre el 10% y el 20%, mientras que en Asia la incidencia oscila entre el 2.5% y el 6.7%. Una revisión bibliográfica constituida por ocho estudios diferentes concluyó que en Latinoamérica, entre el 11.9% y el 31.3% cursan con ERGE. Un estudio realizado en Argentina, con 839 participantes de edades entre 18 y 80 años, reveló que el 23% experimentaba pirosis y/o regurgitación semanalmente, sin embargo, otro estudio argentino realizado a 397 pacientes los cuales fueron sometidos a endoscopia, mostró una prevalencia del 35%, con un 80% de casos leves o moderados y un 20% de casos graves., también se descubrió que el 60% de los pacientes presentaban formas no erosivas y el 5% tenía esófago de Barrett. (2).

La incidencia de ERGE ha aumentado en los últimos años, de manera proporcional existe un incremento de complicaciones lo que conlleva a costos elevados en salud. La presencia de síntomas nocturnos y un IMC mayor a los 25 kg/m² estaban asociados con mayor daño mucoso. Varios estudios coinciden que Turquía, Argentina, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos tienen una de las más altas incidencias de ERGE en el mundo. Metaanálisis realizados en Estados Unidos refieren que la prevalencia de ERGE oscila entre el 6% al 30% dependiendo de qué cuestionario se empleó para el diagnóstico. Los costos asociados a ERGE típica ascendieron a 9 mil millones de dólares, y los de ERGE extraesofágica a 50 mil millones de dólares, casi igualando los costos globales del cáncer, y aproximadamente existen 110.000 hospitalizaciones al año debido a esta patología. (3)



Los síntomas de ERGE se dividen en esofágicos: regurgitación y pirosis, y extraesofágicos, como la laringitis crónica, dolor de pecho, asma y tos crónica. La presencia de dispepsia se observó en el 38% de los pacientes. De acuerdo a una base de datos de EE.UU. de 543,103 endoscopias realizadas durante 9 años, entre 2003 y 2014, identificaron que 73,535, lo cual representa el 13.5% del total de endoscopías realizadas, los pacientes cursaron con síntomas no complicados de ERGE. El rendimiento de estos procedimientos fue del 2.8% para estenosis esofágicas, 2% para esofagitis de alto grado, 1.4% para Barrett con segmento largo sospechoso y 0.1% para tumores esofágicos y para tumores gástricos (4).

Métodos

Esta investigación se realizó mediante una búsqueda minuciosa de fuentes bibliográficas, que incluyeron artículos científicos revisados por pares, libros y otros recursos académicos. La revisión de información se extendió a lo largo de un amplio rango temporal, abarcando textos desde el año 2016 hasta las investigaciones más recientes. El objetivo de este artículo fue recopilar una gran cantidad de información sobre la Enfermedad por reflujo gastroesofágico y perspectivas relevantes que contribuyeran al entendimiento integral del manejo terapéutico de esta patología.

DESARROLLO

Tratamiento no farmacológico

Uno de los primeros escalones para el manejo del síndrome de ERGE sospechoso y confirmado es brindar una opción terapéutica para proporcionar alivio sintomático y a su vez, minimizar los riesgos para la salud mediante tratamiento no farmacológico como métodos diagnósticos y modificaciones en el estilo de vida. La decisión de realizar las pruebas diagnósticas se toma en cuenta la historia clínica del paciente, evaluando los síntomas y posibles riesgos de acuerdo con la evolución de la patología (5). El tratamiento empírico generalmente es el de elección para los síntomas típicos de ERGE, sin embargo, en el caso de que se presenten síntomas atípicos, como vómitos, disfagia, sangrados, pérdida de peso involuntaria y una historia de tratamientos fallidos requieren un diagnóstico mediante endoscopia. La VEDA se emplea como una herramienta de diagnóstico para controlar el riesgo de adenocarcinoma de esófago mediante la detección de cambios de las estructuras como metaplasia de Barret y otros cánceres tempranos. De acuerdo con aquello se categorizan dichos cambios como un marcador de un grupo de alto riesgo adecuado para la vigilancia endoscópica posterior (6).



Modificaciones del estilo de vida

Existen varios factores que podrían agravar la ERGE como una dieta pobre en la que se incluyen alimentos picantes o muy calientes durante su consumo, también influye la velocidad con la que una persona se alimenta, individuos que comen muy rápido podrían presentar esta patología, y un estilo de vida sedentario. Estudios han reportado que la ERGE mejora, con una combinación de intervenciones en el estilo de vida y medicamentos (7).

Entre las modificaciones del estilo de vida dirigidas a controlar los síntomas de esta patología se utilizaron 3 estrategias enfocadas a la restricción de alimentos y de hábitos que podrían desencadenar la evolución de la ERGE: 1) Restricción de alimentos que puedan provocar acidez como las bebidas carbonatadas, alimentos picantes y cítricos, 2) mejorar estilo de vida como la pérdida de peso, evitar comidas tardías, abandono del tabaquismo y elevar la cabecera de la cama y 3) evitar alimentos que puedan producir reflujo como los alimentos grasos, café, chocolate y el alcohol. La restricción de la ingesta de los alimentos mencionados no es absoluta porque no todos los pacientes presentan reflujo posterior al consumo de dichas comidas, por ende, no representaría un beneficio al seguir tales medidas (8) (9) (10).

La obesidad es considerada por la OMS como una epidemia y en la actualidad se estima como la causa principal de ERGE, siendo un factor importante para considerar como parte del esquema de tratamiento no farmacológico. Estudios revelan una relación significativa entre el aumento del índice de masa corporal y los síntomas comunes de reflujo. Pese a que no se ha demostrado beneficio en la pérdida de peso para controlar los síntomas de ERGE, el aumento de peso resulta directamente proporcional al desarrollo de síntomas de reflujo (11).

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico para la ERGE consta de medicamentos que reducen el ácido gástrico como los antiácidos, también se ha demostrado que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antagonistas de los receptores H₂ (H₂RA) alivian los síntomas de esta patología. En el caso de los antiácidos como el ácido algínico pueden ser utilizados a demanda para tratar los síntomas sin mostrar efectos adversos significativos (12).

Antiácidos, alginatos y compuestos de acción superficial



Los antiácidos alivian los síntomas típicos de ERGE porque tienen como función neutralizar el ácido gástrico sin reducir la secreción ácida. La eficacia de los antiácidos puede funcionar mejor cuando se combinan con alginatos, polímeros de polisacáridos naturales que produce un gel viscoso de baja densidad al contacto con el ácido. El ácido libera CO₂ del bicarbonato, estando el mismo atrapado en el gel de alginato, dicha mezcla se sitúa en la parte superior del contenido gástrico. El ácido recién secretado se estratifica en la parte superior de alimentos recién ingerido formando durante los primeros 20 minutos posterior a la ingesta de comida una especie de bolsillo de ácido, el mismo sirve como el reservorio para el reflujo ácido postcibal. El gel de antiácido-alginato desplaza el bolsillo de ácido, alejándolo de la unión gastroesofágica (UGE) produciendo el reflujo del gel en vez del ácido. De manera similar, se ha creado una formulación bioadhesiva que contiene ácido hialurónico-sulfato de condroitina para el desarrollo de una barrera en la mucosa esofágica que reduce el contacto con el reflujo (13).

Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son los fármacos de primera línea empleados para el tratamiento de la ERGE. Estos fármacos se unen a las bombas de protones que están activamente secretando ácido, presentan mayor efectividad los IBP con recubrimiento entérico si se ingieren 30 a 60 minutos antes de cada comida y una menor efectividad si se ingieren antes de dormir. El Dexlansoprazol es un IBP de liberación retardada dual, que presenta una eficacia similar en el control del pH independientemente del horario de la ingesta. La combinación de omeprazol y bicarbonato de sodio brinda un buen control del pH intragástrico durante primeras 4 horas de sueño cuando se toma antes de acostarse. La variabilidad en el control del pH entre los IBP sugiere que el cambio de estos fármacos puede ser útil. Un estudio de metaanálisis concluye que el uso de estos fármacos contribuye con el proceso de cicatrización de forma más efectiva (aproximadamente 12% más eficaz por semana) y facilitan un mayor alivio del ardor de estómago y la regurgitación en comparación con los H₂RA (6.4% de mejora por semana) (14) (15).

En pacientes que presentan síntomas típicos de ERGE, el tratamiento inicial con IBP se administrará a corto plazo, con una duración de entre 4 a 8 semanas. Este enfoque es aplicable tanto para la esofagitis erosiva como para la esofagitis no erosiva. Para aquellos con esofagitis erosiva que presentan úlceras visibles en la endoscopia, y para el manejo de los síntomas en la ERGE no erosiva, el tratamiento de mantenimiento con IBP se extenderá a largo plazo (16). Este puede ser continuo o intermitente,



dependiendo de las necesidades del paciente para lograr un alivio adecuado de los síntomas. En los casos de ERGE complicada, como la presencia de esófago de Barrett o estenosis esofágica, es fundamental prescribir IBP a largo plazo para prevenir complicaciones adicionales y controlar eficazmente los síntomas. Estos pacientes requieren controles médicos en conjunto con pruebas diagnósticas y un tratamiento continuo para evitar la progresión de la patología (17).

Terapia de mantenimiento y tratamiento intermitente

El tratamiento de mantenimiento con IBP debe administrarse a pacientes con complicaciones de ERGE, incluyendo esófago de Barrett y esofagitis erosiva (EE) grave. Sin embargo, en pacientes sin esófago de Barrett o EE grave, pero que presentan síntomas al suspender la terapia con IBP, pueden continuar el tratamiento a demanda, en el cual podrán tomar los IBP solo cuando aparecen los síntomas y los suspenderán cuando estos se alivian. Más de la mitad de los pacientes con ERGE no erosiva (ERNE) que responden a los IBP experimentarán una exacerbación de los síntomas al suspender la ingesta de los IBP. Se recomienda a los pacientes con EE grado C o D continuar con tratamiento a largo plazo para mantener el alivio de los síntomas. En algunos casos, los pacientes con ERNE pueden manejarse con terapia intermitente. Un estudio ha demostrado que la culminación del tratamiento con los IBP puede producir una hipersecreción ácida de rebote, por ende, provocaría un aumento de los síntomas (18).

Duración del tratamiento y efectividad

Los estudios sobre el tratamiento de la ERGE suelen durar entre 8 y 12 semanas, ya que el alivio de los síntomas y la cicatrización parecen alcanzar su máximo en ese período. Las tasas de cicatrización no son lineales, por lo que, tanto los médicos como los pacientes deben entender que el alivio de los síntomas y la cicatrización pueden no ser inmediatos. Los IBP están asociados con una mayor tasa de alivio completo de los síntomas (evaluado generalmente a las 4 semanas) en pacientes con EE es de aproximadamente 70%-80% en comparación con pacientes con ERNE, donde el alivio de los síntomas es de aproximadamente 50%-60%. Los ensayos en pacientes con ERNE se basan en síntomas de ardor de estómago frecuente y la ausencia de erosiones en una endoscopia inicial, sin documentación objetiva de ERGE mediante monitoreo del reflujo. Es probable que muchos pacientes con ERNE tengan ardor de estómago funcional, por lo que es menos probable que respondan a los IBP (19).

Antagonistas de los receptores H2



El uso de los antagonistas de los receptores H₂ (H₂RA) se usa como tratamiento complementario a la terapéutica con IBP, sin embargo, el empleo del H₂RA es recomendado cuando existe contraindicaciones de IBP. Estudios revelan que los pacientes que tomaron H₂RA presentaron mejoría en el control del pH intragástrico, por lo tanto, el horario recomendado para la ingesta de H₂RA es antes de dormir porque existen pacientes que tienen sintomatología nocturna persistente. Pero otro estudio demostró que los pacientes que seguían la terapéutica de la ingesta nocturna de H₂RA durante un mes, presentaron una pérdida del control del pH (taquifilaxia). Los científicos concluyeron que el uso de un H₂RA antes de dormir presenta grandes beneficios, si la dosificación es la adecuada y empleada sólo en pacientes que presenten síntomas nocturnos o en aquellos que a pesar del tratamiento con IBP existe evidencia de reflujo ácido nocturno en el monitoreo de pH (20).

Procinéticos

La literatura acerca del uso de agentes procinéticos en pacientes que cursan con ERGE es bastante limitada, pero diversos estudios han demostrado que la metoclopramida aumenta la presión del esfínter esofágico inferior (EEI), de esta manera se acelera el vaciado gástrico y aumenta el peristaltismo esofágico. Sin embargo, hasta el momento no se ha establecido un enfoque terapéutico óptimo, los datos sobre la eficacia el uso de procinéticos en ERGE son escasos, y se han reportado eventos adversos con el tratamiento prolongado y en altas dosis de metoclopramida, incluidos efectos secundarios del sistema nervioso central (SNC) como depresión, somnolencia, discinesia tardía, irritabilidad, agitación y reacciones distónicas. Se considera que no es recomendable el uso prolongado de metoclopramida para el tratamiento de la ERGE (21). Las Prucaloprida es un agonista de 5-HT aprobado por la FDA (Food Drugs Administration) para el tratamiento de la constipación, quedó registrado en dicho estudio que el uso de este fármaco presenta una mejora en el vaciado gástrico y a su vez, produce una reducción a la exposición al ácido esofágico en pacientes con esta patología. En el futuro, esto podría ser una terapia complementaria potencial para pacientes con ERGE que estén tomando IBP y presenten vaciado gástrico retardado. Los procinéticos generalmente se utilizan como complemento de los IBP en lugar la monoterapia para curar la esofagitis (22) (23).

Baclofeno



El baclofeno es un fármaco agonista de GABA encargado de reducir las relajaciones transitorias del EEI que dan paso a los episodios de reflujo, a su vez, disminuye la cantidad de eructos, el reflujo nocturno y el número de eventos de reflujo ácido y no ácido postprandial. La dosis recomendada de baclofeno es de 5-20 mg tres veces al día en pacientes con reflujo sintomático persistente a pesar del tratamiento con IBP. El baclofeno puede producir efectos secundarios como mareos, ansiedad, somnolencia, dolor abdominal, estreñimiento y cefalea (24) (25).

Sucralfato

Es un fármaco agente protector de la mucosa, pero hay escasos estudios que documenten su eficacia en la ERGE, aunque sí ha presentado eficacia en la mejoría de los síntomas en pacientes con úlceras gástricas. El mecanismo de acción del sucralfato es crear un medio ácido que produce un gel viscoso adherente a las proteínas del cráter ulceroso, formando una barrera para protegerlo de la acción corrosiva del jugo gástrico. El sucralfato no tiene toxicidad sistémica (26).

CONCLUSIONES

La ERGE es una enfermedad grave del sistema digestivo y también una de las más frecuentes. La anamnesis es esencial para el diagnóstico de esta patología ya que se toma en consideración tanto los síntomas habituales como poco los frecuentes, es importante considerar el período, la intensidad, la evolución, la recurrencia, los factores agravantes, los que alivian los síntomas y el impacto en el bienestar de la calidad de vida. El diagnóstico más preciso lo otorga la endoscopia digestiva alta. El manejo terapéutico trata los síntomas que se encuentren presentes en cada paciente, pero el objetivo del tratamiento es mantener a los individuos en un estado asintomático por un tiempo prolongado, debido a que requieren medicación continua, podrían ser intolerantes a ciertos fármacos o tienen formas de ERGE graves podrían considerar la cirugía. Los pacientes con esta patología deben modificar su estilo de vida y tomar los medicamentos necesarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mittal RK. Montreal, Rome, and Lyon Consensus: Will They Resolve the Conundrum of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2021; 161(16).



2. Jorge Olmos, et al. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2016; 46: p. 160-172.
3. Shaqran T. et al. Epidemiology, Causes, and Management of Gastro-esophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Cureus*. 2023; 15(10).
4. Samy A. et al. National Library of Medicine. [Online].; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554462/>.
5. Vincenzo Savarino, et al. Pathophysiology, diagnosis, and pharmacological treatment of gastro-esophageal reflux disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020; 13(4).
6. Vincenzo Savarino, et al. Pharmacological Management of Gastro-Esophageal Reflux Disease: An Update of the State-of-the-Art. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021; 15.
7. Carmelo Scarpignato et al. Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2020; 1481(1).
8. Chapelle N. The pharmacotherapeutic management of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020; 22(2).
9. Kahrilas DK&P. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *BMJ*. 2020; 371.
10. Ingole PC&N. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Highlighting Diagnosis, Treatment, and Lifestyle Changes. *Cureus*. 2022; 14(8).
11. C. Blevins, et al. Obesity and GERD impair esophageal epithelial permeability through 2 distinct mechanisms. *Neurogastroenterol Motil*. 2018; 30(e13403).
12. Patrick CJ&B. Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology Nursing*. 2019; 42(1): p. 20-28.
13. N. Zuluaga, et al. Uso práctico de inhibidores de bomba de protones. *Medicina UPB*. 2022; 41(1): p. 61-66.
14. S. Ladera ML&JG. Actualización en la prescripción de inhibidores de la bomba de protones. Qué hacer y qué no hacer. *SEMERGEN*. 2020; 47(4): p. 267-279.



15. S. Shinozaki, et al. Long-term vonoprazan therapy is effective for controlling symptomatic proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease. *Biomedical Reports*. 2021; 2.
16. Miwa TOT&H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018; 24: p. 334–44.
17. F. Shibli, et al. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*. 2020; 22(16).
18. Z. Zeng. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci*. 2021; 15(17): p. 4154–4164.
19. Philip Katz, et al. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2022; 117(1): p. 27-56.
20. H. Geun, et al. Possible Association between the Use of Proton Pump Inhibitors and H2 Receptor Antagonists, and Esophageal Cancer: A Nested Case–Control Study Using a Korean National Health Screening Cohort. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(517).
21. D. Hyun, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials: Combination Treatment With Proton Pump Inhibitor Plus Prokinetic for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021; 27(2).
22. L. Xi, et al. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. ; 18: p. 144–151.
23. L. Butorova, et al. The role of prokinetics in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Vrach*. 2022; 33(3): p. 67-76.
24. Liting Xi, et al. The treatment efficacy of adding prokinetics to PPIs for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Esophagus*. 2021; 18: p. 144–151.
25. Erfan Arabpour, et al. Baclofen as a therapeutic option for gastroesophageal reflux disease: A systematic review of clinical trials. *Sec. Gastroenterology*. 2023; 10.
26. J. Maret SM&JL. A Role for Pre-Polymerized Sucralfate in the Management of. *JAMA Patient Page*. 2020; 324(24).



