

Clasificación y subtipos de enfermedad por reflujo gastroesofágico

Genaro Vázquez-Elizondo 

Departamento de Gastroenterología, Centro de Enfermedades Digestivas ONCARE/GastroAlliance, Monterrey, N.L., México

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una de las condiciones más prevalentes en la práctica de la gastroenterología. Se presenta como un espectro de desenlaces clínicos, desde esofagitis erosiva y esófago de Barrett hasta trastornos funcionales como la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo, con manifestaciones clínicas indistintas. Resulta fundamental entender adecuadamente los diferentes escenarios clínicos de esta enfermedad y cómo realizar el diagnóstico apropiado, con el fin de poder ofrecer las mejores opciones a los pacientes. En esta revisión se abordarán las definiciones y las relevancias clínicas de cada una de estas afecciones.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Clasificación. Fenotipos.

Gastroesophageal reflux disease classification and subtypes

Abstract

Gastroesophageal reflux disease is one of the most prevalent conditions in the practice of gastroenterology. It presents with a spectrum of clinical outcomes, ranging from erosive esophagitis and Barrett's esophagus to functional disorders such as functional heartburn and reflux hypersensitivity, with indistinct clinical presentations. It is essential to adequately understand the different clinical scenarios of this condition and how to make the appropriate diagnosis to offer the best options of treatment to our patients. This review will address the definitions and clinical relevance of each of these conditions.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease. Classification. Phenotypes.

Correspondencia:

Genaro Vázquez-Elizondo
E-mail: drgenarovazquez@gmail.com

Fecha de recepción: 16-06-2025

Fecha de aceptación: 03-10-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000014

Disponible en línea: 10-12-2025

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(3):222-231

www.clinicsgastroenterologiademexico.com

3081-4928 / © 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo. Se estima que la tasa de prevalencia ronda entre el 13% y el 20% de la población general, aunque existe una gran variabilidad regional^{1,2}. La ERGE, definida desde el consenso de Montreal, es un padecimiento en el cual sintomáticamente se reconocen manifestaciones esofágicas (divididas a la vez en solo síntomas y con lesión de mucosa) y extraesofágicas (divididas a su vez en aquellas con y sin asociación establecida)^{2,3} (Fig. 1). Así mismo, estos síndromes muestran tres presentaciones fenotípicas: ERGE no erosiva (60-70% de los pacientes), ERGE erosiva (alrededor del 30%) y esófago de Barrett (6-8% de los casos)⁴.

A pesar de las diferentes modalidades y combinaciones de manejo que existen en la actualidad, se ha reportado que hasta un 40% de los pacientes fallan al tratamiento médico, por múltiples causas (Tabla 1). Actualmente se considera que la ERGE refractaria está definida por la presencia de evidencia objetiva de ERGE (esofagitis erosiva o exposición anormal al ácido, o número de episodios de reflujo elevado en la monitorización ambulatoria del pH esofágico) bajo un tratamiento farmacológico óptimo².

En esta revisión se describirán los fenotipos de reflujo encontrados en la práctica clínica, así como la definición de ERGE verdaderamente refractaria.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva

Definición

Dentro de los fenotipos de la ERGE, la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) es la más frecuente en la práctica clínica, pues se presenta hasta en el 70% de los pacientes evaluados por endoscopia^{2,5}. Los pacientes pueden tener manifestaciones clínicas típicas y atípicas de reflujo, pero la endoscopia no muestra anormalidades en el esófago ni en las biopsias obtenidas del mismo. La figura 2 muestra una imagen endoscópica típica de un paciente con ERNE.

En este grupo de pacientes es indispensable realizar un diagnóstico de precisión por medio de una pH-metría ambulatoria, ya que, como se puede apreciar en la figura 3, solo el 50% tendrán una «verdadera ERNE», mientras que el resto padecerán un trastorno funcional esofágico (pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo).

En muchas ocasiones, el diagnóstico de esta condición es retardador porque la presentación clínica y la fisiopatología son muy heterogéneas y suelen ser indistinguibles sin pruebas que permitan hacer un diagnóstico de precisión⁶. Atendiendo a este problema, el consenso de Lyon 2.0⁴ (Fig. 4) ha provisto de una serie de criterios y herramientas que ayudan a discriminar entre los pacientes que se encuentran en este grupo; así, la evidencia concluyente para el diagnóstico de ERGE está dada por un tiempo de exposición al ácido (TEA) mayor del 6%. Cuando el TEA se encuentra entre el 4% y el 6% se precisan criterios complementarios para tener una mejor certidumbre en el diagnóstico, los cuales incluyen el número de episodios de reflujo, la histología y las métricas de impedancia basal, entre otros.

Factores de riesgo y relevancia clínica

Como ya se ha mencionado, la ERNE es el fenotipo más frecuente de la ERGE y su complejidad radica en la presencia clínicamente indistinta de verdaderas ERNE contra otros diagnósticos diferenciales, como pueden ser hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional.

Existe evidencia de que, aunque no específicamente para este subgrupo, la presencia de ciertos factores incrementa la probabilidad de reflujo; estos se enlistan en la tabla 2, en la cual se incluyen las características que pueden explicar la alta prevalencia de esta condición. Dadas las similitudes en cuanto a factores de riesgo y presentación clínica, en este grupo es fundamental realizar un diagnóstico de precisión, pues las implicaciones para el manejo y el mantenimiento de las diferentes afecciones incluidas en este espectro de pacientes son significativas.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva

Definición, factores de riesgo y relevancia clínica

La ERGE erosiva es el segundo fenotipo más frecuente en esta patología. De acuerdo con los estudios descriptivos, se estima que entre el 10% y el 30% de los pacientes tendrán erosiones durante la evaluación endoscópica^{2,7}. Así, la realización de una endoscopia superior es indispensable no solo para la identificación de las erosiones, sino también para cuantificar la

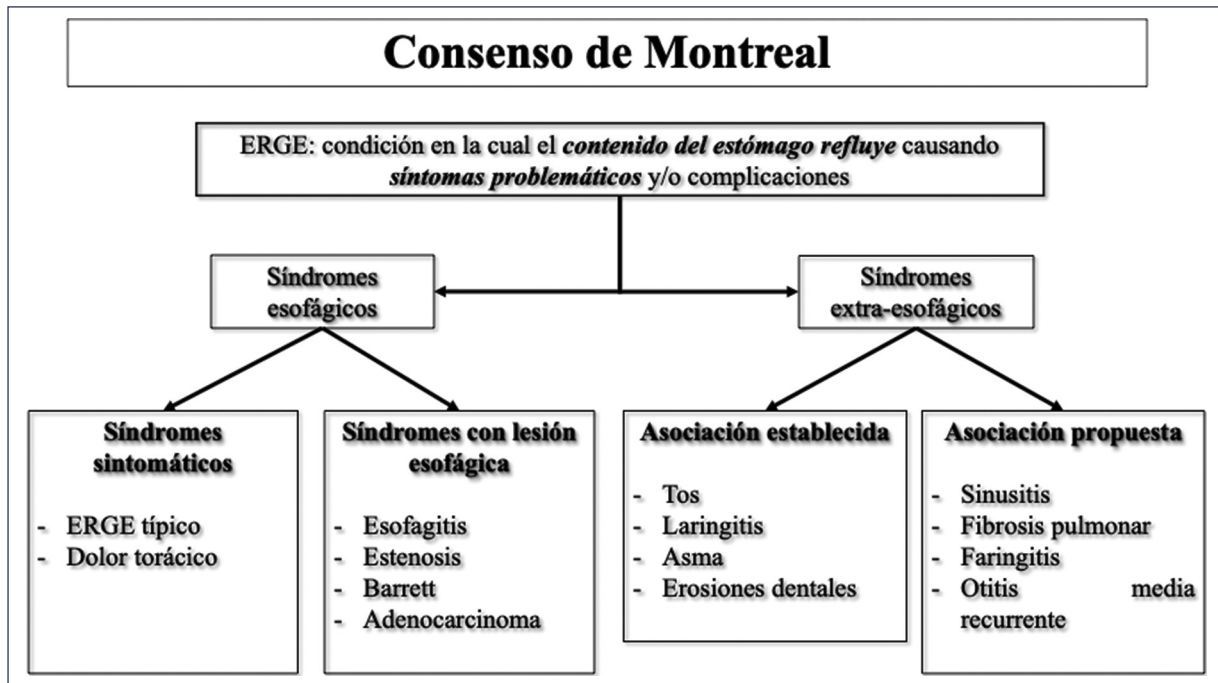


Figura 1. Clasificación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) de acuerdo con el consenso de Montreal.

Tabla 1. Causas de síntomas persistentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico

Falta de adherencia al tratamiento
Inadecuada prescripción o administración
Polimorfismos genéticos (metabolismo de IBP)
Mala calidad de los fármacos
Hipersensibilidad esofágica
Hipervigilancia, ansiedad, somatización
Pirosis funcional
Otras enfermedades esofágicas:
Esofagitis eosinofílica
Esofagitis por píldoras (AINE, potasio, bisfosfonatos)
Esofagitis infecciosas
Trastornos motores del esófago:
Acalasia
Espasmo esofágico distal
Esófago hipercontráctil
Trastornos gastroduodenales:
Eructos supragástricos excesivos
Síndrome de rumiación
Otras:
Síndrome de Zollinger-Ellison
Gastroparesia

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidores de la bomba de protones.
Tomado de Valdovinos Díaz, et al.²

Tabla 2. Factores de riesgo para la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Factor de riesgo	RM
Edad ≥ 50 años	1.32 (1.12-1.54)*
Tabaquismo	1.26 (1.04-1.52)*
Uso de AINE	1.44 (1.10-1.88)*
Obesidad	1.73 (1.146-2.06)*
Índice de cintura/cadera elevado	1.94 (1.12-5.23) [†]
Consumo de alcohol	1.51 (1.13-1.99) [†]
Exfumador	1.43 (1.13-1.90) [†]

*Tomado de Eusebi, et al.³⁸

[†]Tomado de Sadafi, et al.³⁹

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; RM: razón de momios (IC 95%).

gravedad y de este modo guiar el tratamiento apropiado de acuerdo con el riesgo que este hallazgo represente para el paciente⁸.

Aunque existen numerosas escalas para tratar de estandarizar los hallazgos endoscópicos en la ERGE, la Clasificación de Los Ángeles, publicada en 1996 y validada posteriormente, es la que en la actualidad ofrece la mejor estandarización y la correlación con los

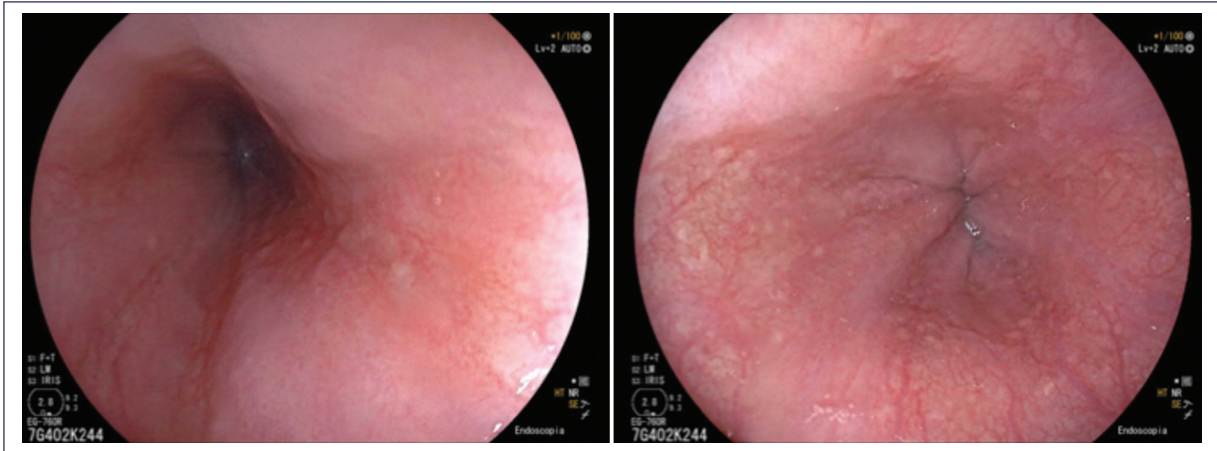


Figura 2. Imágenes representativas de una endoscopia sin hallazgos significativos.

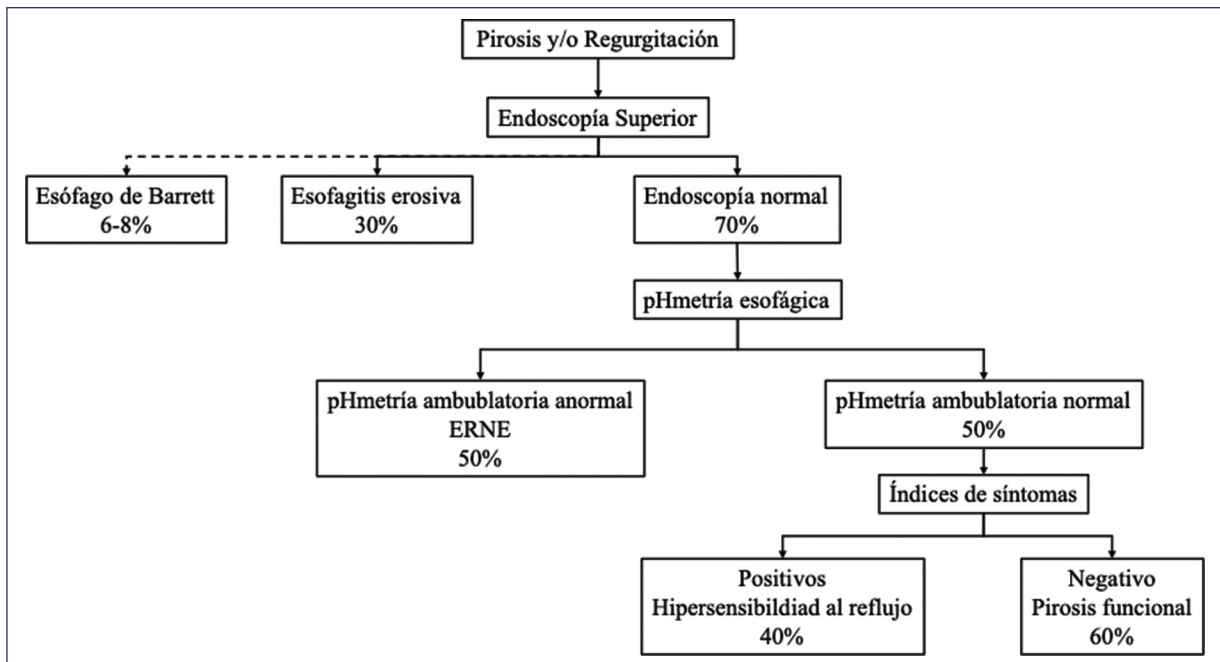


Figura 3. Fenotipos de reflujo. ERNE: enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (adaptado y traducido de Yamasaki y Fass⁵).

desenlaces clínicos^{9,10}. En la figura 5 se muestran imágenes ilustrativas, así como la descripción de la clasificación de Los Ángeles. Es importante señalar que la esofagitis de grado A de Los Ángeles, dada su alta variabilidad interobservador, no se considera una evidencia concluyente de reflujo y por tanto no se encuentra incluida dentro de este grupo de pacientes¹¹. En cuanto al resto de los grupos de la clasificación de Los Ángeles (esofagitis B, C y D), sí son considerados

evidencia concluyente de ERGE^{2,11} (Fig. 6) y requieren tratamiento médico por 8 semanas². Es notable mencionar que la gravedad de la esofagitis se correlaciona con la tasa de curación endoscópica, tal como ilustra un estudio multicéntrico japonés en el que los pacientes con esofagitis de grado C y D tuvieron unas tasas de curación de alrededor del 70% y el 60% respectivamente¹², pudiendo recurrir hasta en el 75% bajo tratamiento estándar^{13,14}.

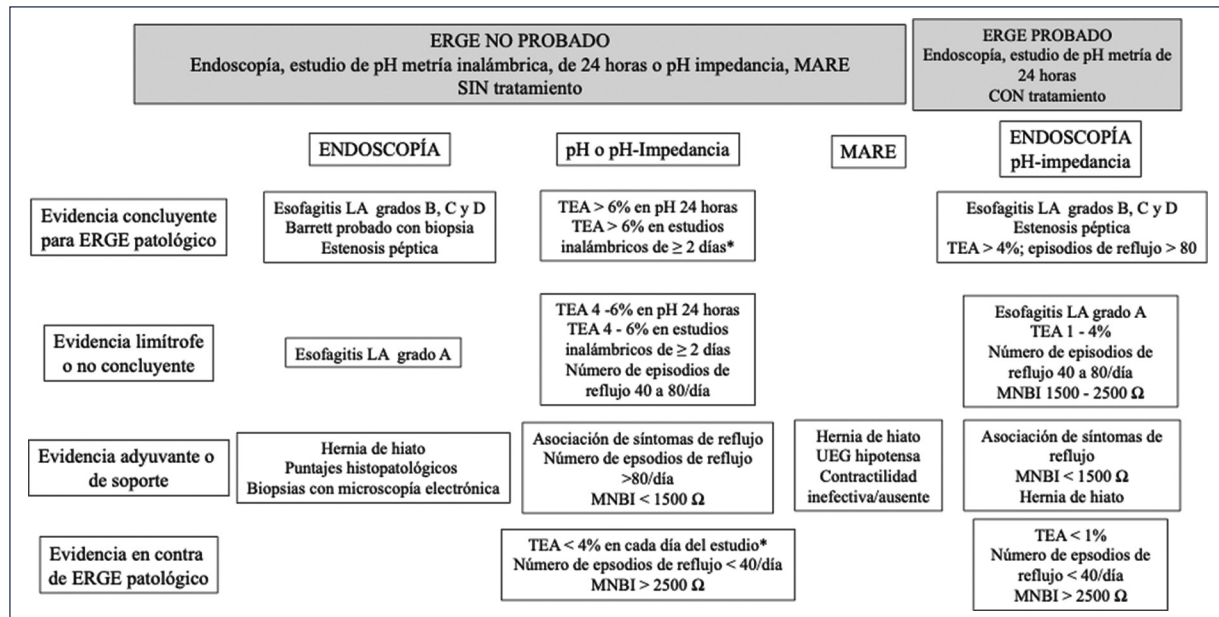


Figura 4. Consenso de Lyon 2.0 para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)^{4,11}. LA: Los Ángeles; MARE: manometría esofágica de alta resolución; MNBI: impedancia basal nocturna media; TEA: tiempo de exposición al ácido; UEG: unión esofagogástrica. *El valor del monitoreo ambulatorio debe cumplirse en todo el periodo evaluado.

Esófago de Barrett

Definición, factores de riesgo y relevancia clínica

El esófago de Barrett es una lesión premaligna para la presencia de adenocarcinoma de esófago caracterizada por el reemplazo del epitelio escamoso por una metaplasia intestinal con epitelio columnar, alternado con células caliciformes^{15,16}. Se considera una de las complicaciones de la ERGE crónica y constituye una respuesta biológica a la lesión persistente de la mucosa del esófago.

Se estima que aproximadamente un 6% a 8% de los pacientes con ERGE presentan esófago de Barrett², siendo más frecuente en los varones caucásicos en la sexta década de la vida¹⁷. No obstante, algunos estudios sugieren que la incidencia del esófago de Barrett no es diferente en población hispana¹⁸. Existen factores de riesgo para la presencia de esta enfermedad (Tabla 3), siendo la mayoría también factores de riesgo para adenocarcinoma esofágico¹⁹. Un metaanálisis que incluyó 49 estudios y 307,273 individuos demostró que en los pacientes con síntomas de reflujo y al menos un factor de riesgo propuesto la proporción de esófago de Barrett fue mayor que en aquellos sin síntomas de reflujo (12.2% vs. 0.8%). En este mismo metaanálisis, la

presencia de ciertos factores de riesgo se asoció con mayor presencia de esófago de Barrett, como la historia familiar (23.4%), el sexo masculino (6.8%), la edad > 50 años (6.1%) y la obesidad central (1.9%)²⁰.

El riesgo de progresión del esófago de Barrett ha sido descrito en los estudios desde un 0.1% hasta un 3% por año^{21,22}, y depende del grado de alteración estructural del epitelio, es decir, del grado de displasia¹⁹. En general, el riesgo de progresión hacia adenocarcinoma esofágico se estima en un 0.25% por año, pero para los pacientes con esófago de Barrett no displásico es aún menor, mientras que en aquellos con displasia de bajo grado se estima en aproximadamente un 0.54% por año y en los que tienen displasia de alto grado es de un 4% a un 8%²³⁻²⁵.

Ante este problema, resulta indispensable emplear sistemas de reporte de las características endoscópicas e histológicas de una forma estandarizada¹⁵. En la actualidad se recomienda el sistema de reporte de la clasificación de Praga, que incluye la descripción de la afectación circunferencial y la extensión máxima del epitelio columnar²⁶, y ha demostrado tener un excelente coeficiente de confiabilidad para ambos parámetros (circunferencial 0.95 y extensión máxima 0.94)²⁷. Adicionalmente, para realizar las biopsias se recomienda emplear el protocolo de

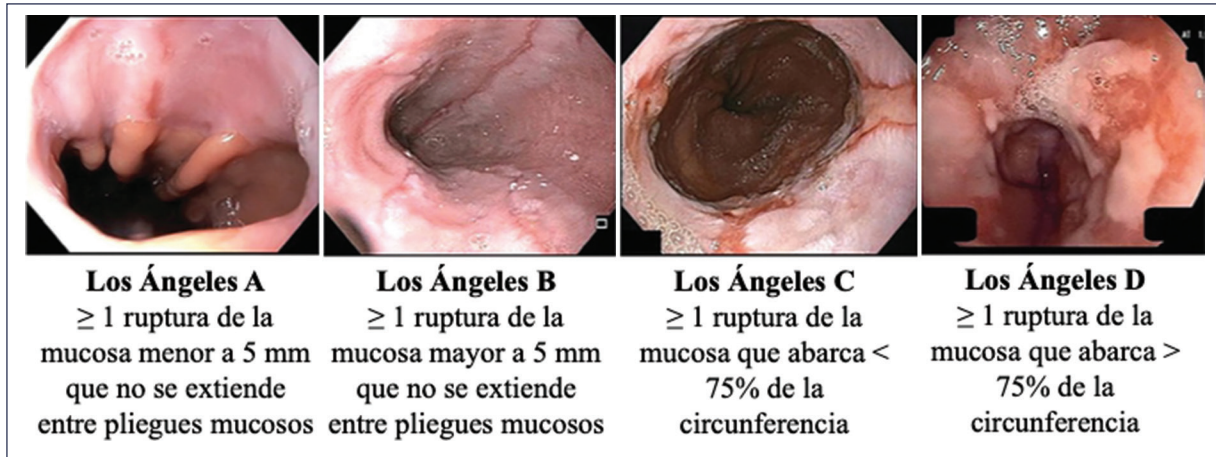


Figura 5. Representación gráfica de la clasificación de Los Ángeles (tomado y traducido de Lundell et al.¹⁰ y Spechler et al.⁴⁰).

Tabla 3. Factores de riesgo propuestos para la presencia de esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico

Factor	Riesgo para esófago de Barrett	Riesgo para adenocarcinoma esofágico
Edad	Sí	Sí
Raza blanca	Sí	Sí
Sexo masculino	Sí	Sí
Pirosis crónica	Sí	Sí
Edad < 30 años al inicio de los síntomas	Sí	-
Hernia de hiato	Sí	Sí
Esofagitis erosiva	Sí	Sí
Obesidad con distribución intraabdominal	Sí	Sí
Síndrome metabólico	Sí	Sí
Uso de tabaco	Sí	Sí
Historia familiar de esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico	Sí	Sí
Apnea obstructiva del sueño	Sí	-
Bajo peso al nacer para la edad gestacional	Sí	No
Nacimiento pretérmino	No	Sí
Consumo de carne roja o carne procesada	Sí	Sí
Infección por el virus del papiloma humano	No	Sí

Tomado de Spechler y Souza¹⁹.

Seattle, el cual indica tomarlas en cuatro cuadrantes en segmentos que abarquen de 1 a 2 cm circunferencialmente^{28,29}. El uso de este protocolo ha demostrado incrementar hasta 13 veces la detección de displasia en el esófago de Barrett³⁰ (Fig. 7). Por último, uno de los aspectos que puede contribuir sustancialmente a la correcta clasificación del grado de displasia es minimizar la variabilidad interobservador en la interpretación patológica de las biopsias³¹. Aunque no existe en la actualidad un consenso sobre la experiencia requerida del patólogo, las guías actuales recomiendan la interpretación por parte de dos patólogos con experiencia en interpretación de la patología esofágica, sobre todo en casos de displasia de alto grado²⁷.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico refractaria

Definición, factores de riesgo y relevancia clínica

La persistencia de síntomas de ERGE ocurre en el 30% al 40% de los pacientes a pesar de un tratamiento médico apropiado^{32,33}. Este frecuente escenario no necesariamente implica la presencia de ERGE refractaria, puesto que existen numerosas condiciones que pueden explicar la persistencia de los síntomas de ERGE a pesar de un tratamiento óptimo (Tabla 1). Así, resulta fundamental realizar una aproximación sistemática a este grupo de enfermos dependiendo de la presencia o no de evidencia objetiva de reflujo (esofagitis erosiva, esófago de Barrett, TEA anormal)²,

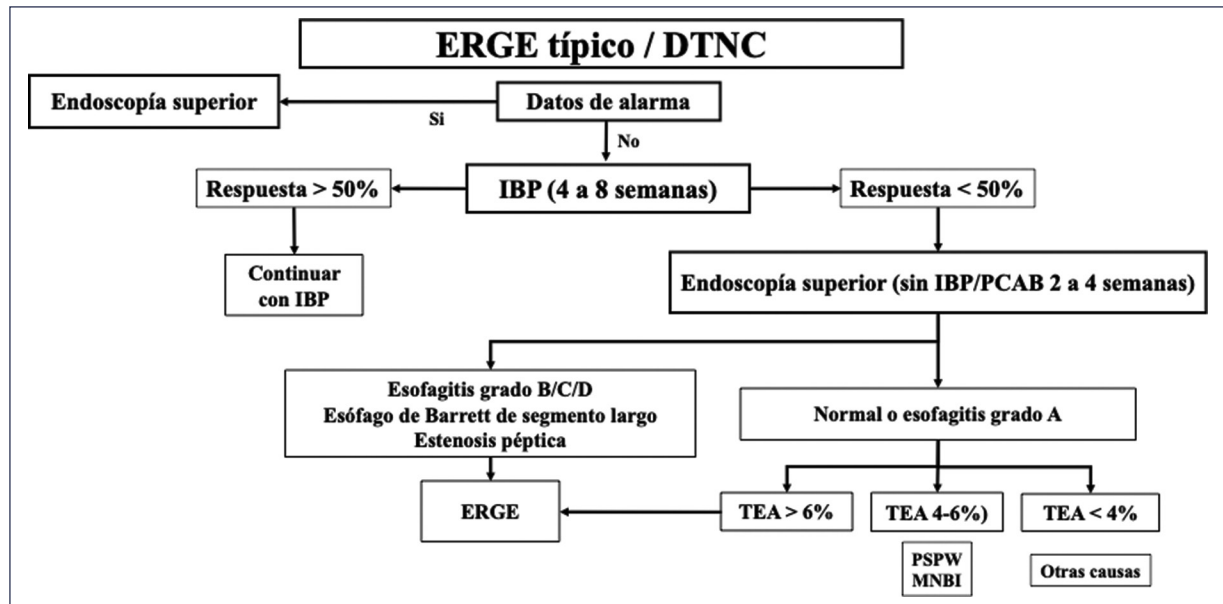


Figura 6. Clasificación de los pacientes basada en estudios diagnósticos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). DTNC: dolor torácico no cardíaco; IBP: inhibidor de la bomba de protones; MNBI: impedancia basal nocturna media; PCAB: bloqueador de ácido competitivo con potasio; PSPW: onda peristáltica posdeglución; TEA: tiempo de exposición al ácido (modificado de Valdovinos-Díaz et al.²).

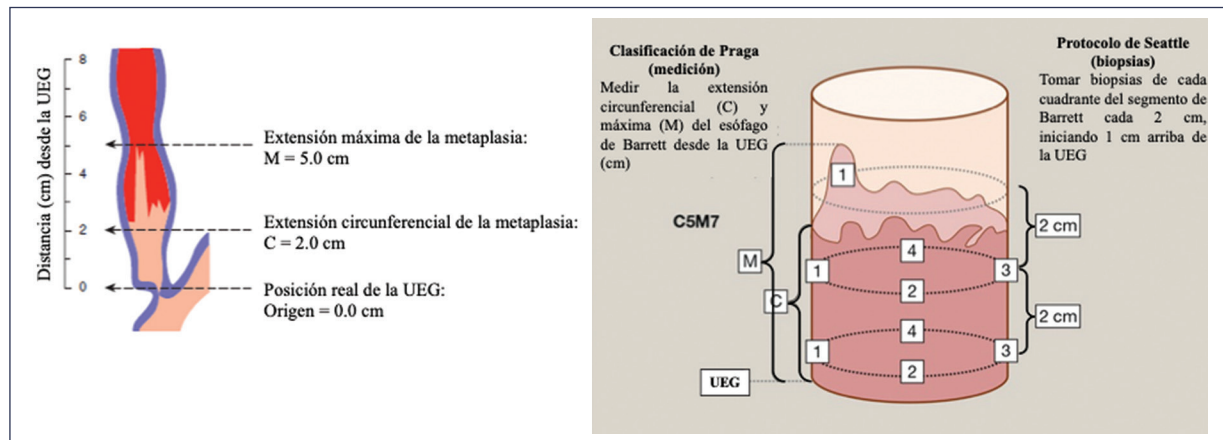


Figura 7. Sistema de reporte de la clasificación de Praga y protocolo de Seattle en el esófago de Barrett^{26,28-30}. UEG: unión esofagogástrica.

reconociendo dos subgrupos de pacientes: aquellos sin evidencia objetiva de ERGE y aquellos con evidencia objetiva de ERGE. En el primer grupo debe considerarse realizar un abordaje diagnóstico apropiado, en el que implícitamente se recomienda estudiar a los pacientes antes que intentar un nuevo esquema de tratamiento (Figs. 1 y 8). En este grupo de pacientes, una gran proporción tendrán un diagnóstico no relacionado con la ERGE para explicar los síntomas, incluyendo los trastornos funcionales esofágicos^{34,35}. Por su parte, en

el grupo con evidencia objetiva de ERGE y persistencia de los síntomas, antes de considerar una evaluación se recomienda verificar la toma apegada y apropiada del tratamiento médico, y posteriormente considerar realizar la evaluación bajo tratamiento médico² (Fig. 9). Es importante aclarar que, ante lo discutido previamente, la definición de verdadera ERGE refractaria requiere la evidencia objetiva de ERGE (esofagitis erosiva, esófago de Barrett o exposición anormal al ácido) a pesar del tratamiento médico óptimo por al menos 8 semanas^{32,36}.

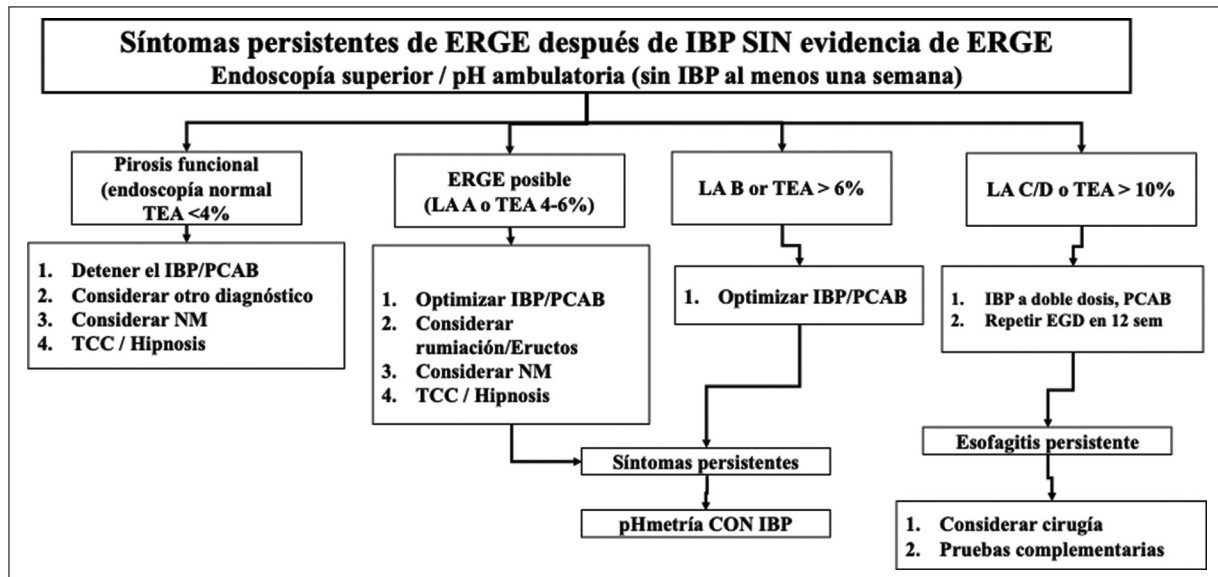


Figura 8. Algoritmo diagnóstico y terapéutico para pacientes con síntomas persistentes de reflujo sin evidencia objetiva previa de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)². EGD: endoscopia superior; IBP: inhibidor de la bomba de protones; LA: Los Ángeles; NM: neuromodulador; PCAB: bloqueador de ácido competitivo con potasio; TCC: terapia cognitivo-conductual; TEA: tiempo de exposición al ácido.

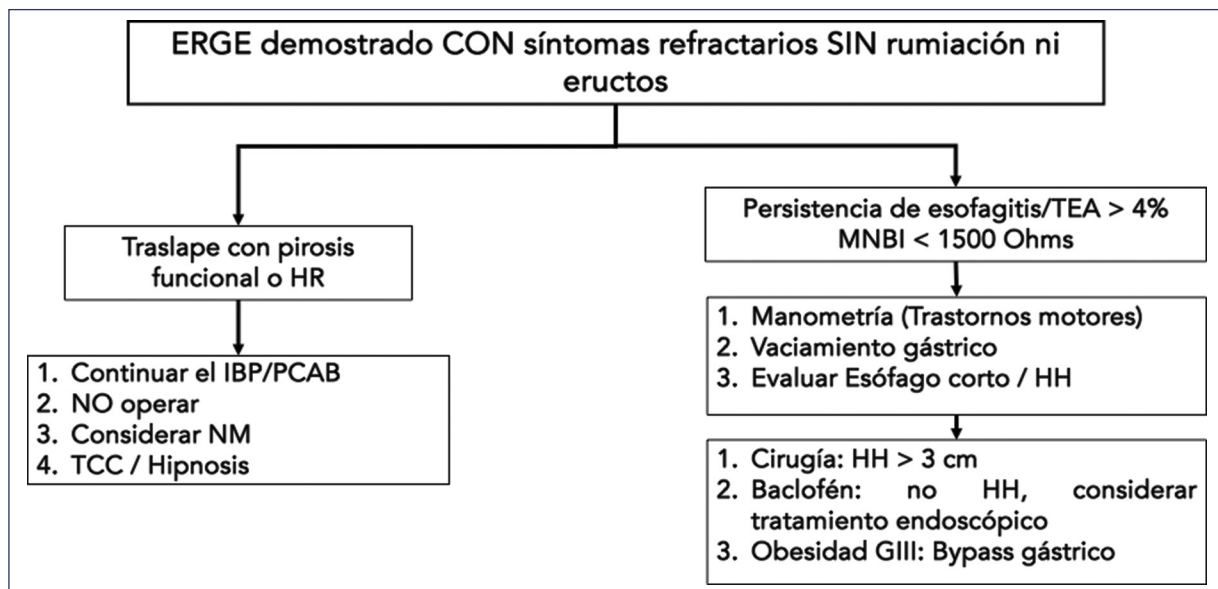


Figura 9. Algoritmo diagnóstico y terapéutico para pacientes con síntomas persistentes de reflujo sin evidencia objetiva previa de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)². HH: hernia hiatal; HR: hipersensibilidad al reflujo; IBP: inhibidor de la bomba de protones; MNBI: impedancia basal nocturna media; NM: neuromodulador; PCAB: bloqueador de ácido competitivo con potasio; TCC: terapia cognitivo-conductual; TEA: tiempo de exposición al ácido.

Según esta definición, los criterios en la medición del pH y en la impedancia bajo tratamiento se consideran distintos de los incluidos en Lyon 2.0¹¹, con umbrales

del 0.5% para el TEA y de 40 episodios de reflujo como criterios para predecir la respuesta al tratamiento escalado de la ERGE³⁷.

La correcta clasificación clínica (más que fenotípica) resulta crucial debido a las implicaciones que tiene para el manejo adecuado de los pacientes y la apropiada secuenciación de este. Los pacientes con verdadera ERGE refractaria pueden beneficiarse de alternativas más potentes o dosis elevadas de fármacos, y en casos seleccionados, intervención quirúrgica. En cambio, los pacientes con trastornos funcionales (hipersensibilidad esofágica o pirosis funcional, entre otros) se benefician más de los neuromoduladores o de intervenciones psicológicas².

Conclusión

En el estudio y el tratamiento de la ERGE, el concepto fundamental es el diagnóstico apropiado dentro del espectro clínico de esta condición. Los pacientes pueden beneficiarse de distintas modalidades terapéuticas aplicadas de manera objetiva y a la medida de cada paciente.

Financiamiento

El autor declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 2018;154:267-76.
2. Valdovinos Díaz MA, Amieva-Balmori M, Carmona-Sánchez R, Coss-Adame E, Gómez-Escudero O, González-Martínez M, et al. Good clinical practice recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. An expert review from the Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2024;89:121-43.

3. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1900-20; quiz 1943.
4. Fass R, Boeckstaens GE, El-Serag H, Rosen R, Sifrim D, Vaezi MF. Gastro-oesophageal reflux disease. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:55.
5. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: a new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23:495-503.
6. Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:371-80.
7. Savarino V, Marabotto E, Zentilin P, Demarzo MG, Pellegatta G, Frazzoni M, et al. Esophageal reflux hypersensitivity: non-GERD or still GERD? *Dig Liver Dis*. 2020;52:1413-20.
8. Dent J. Endoscopic grading of reflux oesophagitis: the past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22:585-99.
9. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996;111:85-92.
10. Lundell LR, 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.
11. Gyawali CP, Yadlapati R, Fass R, Katzka D, Pandolfino J, Savarino E, et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73:361-71.
12. Mizuno H, Matsuhashi N, Sakaguchi M, Inoue S, Nakada K, Higuchi K, et al. Recent effectiveness of proton pump inhibitors for severe reflux esophagitis: the first multicenter prospective study in Japan. *J Clin Biochem Nutr*. 2015;57:233-8.
13. Armstrong D. Systematic review: persistence and severity in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28:841-53.
14. Mizuno H, Nishino M, Yamada K, Kamiyamamoto S, Hinoue Y. Efficacy of Vonoprazan for 48-Week Maintenance Therapy of Patients with Healed Reflux Esophagitis. *Digestion*. 2020;101:411-21.
15. ASGE Standards of Practice Committee; Qumseya B, Sultan S, Bain P, Jamil L, Jacobson B, Anandasabapathy S, et al. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:335-59e2.
16. Standards of Practice Committee; Wani S, Qumseya B, Sultan S, Agrawal D, Chandrasekhara V, Harnke B, et al. Endoscopic eradication therapy for patients with Barrett's esophagus-associated dysplasia and intramucosal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:907-31e9.
17. Ward EM, Wolfson HC, Achem SR, Loeb DS, Krishna M, Hemminger LL, et al. Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:12-7.
18. Keyashian K, Hua V, Narsinh K, Kline M, Chandrasoma PT, Kim JJ. Barrett's esophagus in Latinos undergoing endoscopy for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Dis Esophagus*. 2013;26:44-9.
19. Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371:836-45.
20. Qumseya BJ, Bukannan A, Gendy S, Ahemd Y, Sultan S, Bain P, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence and risk factors for Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019;90:707-17e1.
21. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:235-44; quiz e32.
22. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, Galway K, Johnston BT, Murray L. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2008;168:237-49.
23. Singh S, Manickam P, Amin AV, Samala N, Schouten LJ, Iyer PG, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2014;79:897-909.e4; quiz 983.e1, 983.e3.
24. Wani S, Falk GW, Post J, Yerian L, Hall M, Wang A, et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;141:1179-86, 1186.e1.
25. Krishnamoorthi R, Mohan BP, Jayaraj M, Wang KK, Katzka DA, Ross A, et al. Risk of progression in Barrett's esophagus indefinite for dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2020;91:3-10.e3.
26. Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006;131:1392-9.
27. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Souza RF, Yadlapati RH, Sauer BG, et al. Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus: An Updated ACG Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:559-87.
28. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105:40-50.

29. Januszewicz W, Fitzgerald RC. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Medicine (Abingdon)*. 2019;47:275-85.
30. Abela JE, Going JJ, Mackenzie JF, McKernan M, O'Mahoney S, Stuart RC. Systematic four-quadrant biopsy detects Barrett's dysplasia in more patients than nonsystematic biopsy. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:850-5.
31. Muthusamy VR, Wani S, Gyawali CP, Komanduri S; CGIT Barrett's Esophagus Consensus Conference Participants. AGA Clinical Practice Update on New Technology and Innovation for Surveillance and Screening in Barrett's Esophagus: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2696-706.e1.
32. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14075.
33. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009;58:295-309.
34. Patel D, Fass R, Vaezi M. Untangling nonerosive reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:1314-26.
35. Davis TA, Gyawali CP. Refractory gastroesophageal reflux disease: diagnosis and management. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30:17-28.
36. Yadlapati R, Vaezi MF, Vela MF, Spechler SJ, Shaheen NJ, Richter J, et al. Management options for patients with GERD and persistent symptoms on proton pump inhibitors: recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:980-6.
37. Gyawali CP, Tutuian R, Zerbib F, Rogers BD, Frazzoni M, Roman S, et al. Value of pH impedance monitoring while on twice-daily proton pump inhibitor therapy to identify need for escalation of reflux management. *Gastroenterology*. 2021;161:1412-22.
38. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67:430-40.
39. Sadafi S, Azizi A, Pasdar Y, Shakiba E, Darbandi M. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: a population-based study. *BMC Gastroenterol*. 2024;24:64.
40. Spechler SJ, Laine L, DeVault KR, Nabulsi A, Hunt B, Katz P. Comparison of Los Angeles grades of erosive esophagitis scored by local investigators vs central adjudicators in a clinical trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2526-8.e1.
41. Naini BV, Souza RF, Odze RD. Barrett's esophagus: a comprehensive and contemporary review for pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:e45-66.