

Nuevas tendencias en el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Mónica R. Zavala-Solares^{1,2*}  y Daniel I. Carmona-Guerrero³ 

¹Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro, Santiago de Querétaro, Querétaro; ²Departamento de Gastroenterología, Hospital Ángeles Centro Sur, Santiago de Querétaro, Querétaro; ³Departamento de Gastroenterología y Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) continúa siendo un reto diagnóstico y terapéutico por su heterogeneidad clínica y fisiopatológica. En los últimos años han surgido innovaciones que buscan optimizar su identificación y manejo. La inteligencia artificial aplicada a cuestionarios clínicos y endoscopia ha demostrado precisiones diagnósticas superiores al 90% para lesiones relacionadas con reflujo, esófago de Barrett y carcinoma escamoso, con desempeños comparables al de expertos. La impedancia mucosa directa permite evaluar la integridad epitelial en tiempo real, diferenciando la ERGE de otras enfermedades, como la esofagitis eosinofílica. La monitorización nocturna del reflujo se ha fortalecido mediante la pH-impedancia multicanal, la impedancia media basal nocturna, la cápsula inalámbrica Bravo® y los dispositivos digitales, lo que posibilita una caracterización más integral. De forma paralela, biomarcadores como la pepsina salival, el microbioma oral, micro-RNA e impedancia basal muestran potencial para predecir la respuesta terapéutica y el riesgo de progresión. Además, la incorporación de constructos estandarizados, como la Lyon Score y la Milan Score, ha mejorado la estratificación fenotípica y funcional. Finalmente, los probióticos surgen como terapias adyuvantes prometedoras, con beneficios en síntomas de reflujo y dispepsia. En conjunto, estas innovaciones apuntan hacia un abordaje más preciso y personalizado de la ERGE, aunque aún requieren validación clínica y estandarización para su aplicación sistemática.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Inteligencia artificial. pH-impedancia. Biomarcadores. Probióticos.

New trends in gastroesophageal reflux disease treatment

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) remains a diagnostic and therapeutic challenge due to its heterogeneous presentation. Recent innovations aim to improve disease identification and management. Artificial intelligence applied to clinical questionnaires and endoscopy has achieved diagnostic accuracies above 90% for reflux-related lesions, Barrett's esophagus, and squamous cell carcinoma, with performance comparable to expert endoscopists. Direct mucosal impedance allows real-time assessment of epithelial integrity, distinguishing GERD from eosinophilic esophagitis. Nocturnal reflux monitoring has advanced with multichannel intraluminal impedance-pH, mean nocturnal baseline impedance, the Bravo® wireless capsule, and wearable devices, enabling a more comprehensive evaluation. In parallel, emerging biomarkers including salivary pepsin, oral microbiome profiling, microRNA, and baseline impedance have shown potential as predictors of treatment response and progression to Barrett's esophagus or adenocarcinoma. The introduction of standardized diagnostic frameworks, such as the Lyon Score and

*Correspondencia:

Mónica R. Zavala-Solares
E-mail: gastro.drazavala@gmail.com

Fecha de recepción: 04-07-2025

Fecha de aceptación: 20-10-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000020

Disponible en línea: 10-12-2025

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(3):303-314

www.clinicagastroenterologiademexico.com

Milan Score, has further improved GERD phenotyping and functional stratification. Probiotics are also being explored as adjunctive therapies, with reported benefits in reflux and dyspeptic symptoms. Overall, these advances support a more precise and personalized approach to GERD diagnosis and management, although clinical validation and standardization are required before routine implementation.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease. Artificial intelligence. Impedance-pH. Biomarkers. Probiotics.

Introducción

Los trastornos gastrointestinales continúan evolucionando en cuanto a sus mecanismos fisiopatológicos, estrategias diagnósticas y opciones terapéuticas, y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) no es la excepción. La ERGE es una enfermedad crónica caracterizada por el reflujo retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago, que se manifiesta típicamente con pirosis y regurgitación, pero que también puede presentar síntomas atípicos, como tos crónica, laringitis, dolor torácico o molestias faríngeas. Su prevalencia global ha mostrado un incremento constante, en particular en países en desarrollo, y representa una carga considerable tanto en la calidad de vida de los pacientes como en los costos sanitarios asociados¹.

Los capítulos predecesores nos sirvieron de guía para poder enunciar los diferentes hallazgos que se han dado a conocer en años recientes sobre inteligencia artificial (IA), probióticos, monitorización y parámetros biométricos relacionados con la ERGE.

Tecnologías emergentes

Uso de IA en el diagnóstico y el seguimiento de la ERGE

La ERGE es una patología digestiva prevalente y, como ya se ha mencionado, su presentación clínica es diversa, desde síntomas típicos como pirosis y regurgitación hasta manifestaciones atípicas como tos crónica o laringitis. Su diagnóstico clínico puede ser impreciso, lo que ha motivado el desarrollo de herramientas basadas en la IA para mejorar su detección y clasificación².

La IA, que incluye técnicas como el aprendizaje automático y el aprendizaje profundo, ha sido aplicada en el campo de la endoscopia y en cuestionarios clínicos con el objetivo de optimizar la detección y la caracterización de lesiones esofágicas, tanto benignas como malignas³.

En el ámbito de la IA aplicada a la ERGE, se han desarrollado modelos basados en cuestionarios clínicos y en la integración de datos sintomáticos. Estos cuestionarios incluyen información sobre la frecuencia y la intensidad de la pirosis y de la regurgitación, la

presencia de síntomas atípicos (tos crónica, disfonía, dolor torácico no cardíaco), factores asociados con la ingesta y el sueño, así como el impacto en la calidad de vida. Los modelos de IA entrenados con estos datos han mostrado un desempeño diagnóstico sobresaliente, alcanzando un área bajo la curva ROC (AUROC) de 0.99, con una sensibilidad y una especificidad del 97%, y con un cociente de probabilidad positiva de 38.26. En particular, los cuestionarios clínicos estandarizados y asistidos por IA, como el *GERD Questionnaire* (GERQ) y el *Questionnaire for the Diagnosis of Reflux Disease* (QUID), han demostrado una alta precisión para la predicción de ERGE. Estos hallazgos sugieren que la IA puede constituir una herramienta valiosa para la identificación precisa de pacientes con ERGE, incluso en etapas tempranas y en entornos de atención ambulatoria⁴.

En el campo de la endoscopia y la ERGE, la IA ha demostrado un rendimiento comparable al de endoscopistas expertos en la detección de lesiones precancerosas y malignas. La IA se ha utilizado específicamente para identificar neoplasia de Barrett, carcinoma de células escamosas y alteraciones en las asas capilares intrapapilares, unas estructuras vasculares de la mucosa esofágica cuyo patrón puede indicar la presencia de neoplasia. Los modelos de IA han mostrado métricas de desempeño destacadas. Para la detección de neoplasia de Barrett, el AUROC fue de 0.90, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 86%. En el caso del carcinoma escamoso, el AUROC alcanzó 0.97, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 92%. Para la identificación de alteraciones en las asas capilares intrapapilares, la IA presentó un AUROC de 0.98, evidenciando una alta precisión diagnóstica³. Los modelos específicos, como GERD-VGGNet (*Gastroesophageal Reflux Disease – Visual Geometry Group Network*) y GerdNet (*Gastroesophageal Reflux Disease Network*), han logrado precisiones superiores al 90% en la clasificación de la ERGE según los criterios de Los Angeles, que categorizan el daño esofágico de grado A a grado D según los hallazgos endoscópicos. Por otra parte, técnicas avanzadas como StyleGAN2-ADA (*Style Generative Adversarial Network 2 – Adaptive Data Augmentation*), un modelo generativo de imágenes que permite

aumentar el volumen de datos sintéticos para entrenamiento, y ResNet (*Residual Network*), una red neuronal profunda que facilita el aprendizaje de características complejas mediante conexiones residuales, han mejorado la precisión diagnóstica mediante la generación de imágenes aumentadas y la aplicación de mecanismos de atención dinámica en el análisis de imágenes endoscópicas².

Otra de las nuevas tecnologías diagnósticas emergentes es la impedancia mucosa directa, la cual consiste en la medición de la resistencia eléctrica de la mucosa esofágica mediante electrodos aplicados directamente durante la endoscopia. Esta técnica permite una evaluación local y precisa de la integridad epitelial, detectando alteraciones tempranas en la permeabilidad de la mucosa que podrían no ser evidentes mediante métodos convencionales como la endoscopia estándar o la biopsia. Sus principales ventajas son que es mínimamente invasiva, proporciona información en tiempo real y permite correlacionar de manera directa los hallazgos estructurales con la evaluación funcional del epitelio esofágico. Los estudios han demostrado que esta técnica puede diferenciar con alta precisión entre pacientes con ERGE, pacientes con esofagitis eosinofílica y controles sanos, ofreciendo un enfoque más dinámico y localizado en comparación con la medición de impedancia basal mediante catéteres convencionales⁴.

Existe una discrepancia significativa entre las prevalencias de esófago de Barrett diagnosticado por endoscopia (7.8%) y por histología (1.3%). Las biopsias aleatorias, realizadas siguiendo el protocolo de Seattle, presentan limitaciones debido a su complejidad técnica y a la tolerancia del paciente. En un estudio, el modelo de IA EfficientNetV2B2 (*EfficientNet neural network, version 2, size B2*), una red neuronal convolucional profunda diseñada para clasificación de imágenes, fue entrenado con imágenes endoscópicas de esófago de Barrett. Este modelo pertenece a la familia EfficientNet, que optimiza la eficiencia y la precisión mediante un escalado balanceado de la profundidad, el ancho y la resolución de la red. La versión V2 mejora la velocidad de entrenamiento y la precisión respecto a la versión original, y el tamaño B2 indica un modelo intermedio en complejidad y capacidad de representación, equilibrando precisión y eficiencia computacional. EfficientNetV2B2 logró predecir correctamente imágenes de esófago de Barrett confirmadas histológicamente, alcanzando una precisión del 94.37%, una sensibilidad del 94.29% y una especificidad del 94.44%⁵.

Estos hallazgos sugieren que las características visuales del esófago de Barrett observadas mediante

endoscopia son representativas del esófago de Barrett histológico. El modelo demostró una alta precisión en la detección de esófago de Barrett histológico utilizando imágenes endoscópicas con NBI (*narrow band imaging*), una técnica que mejora la visualización de los patrones vasculares y de la mucosa esofágica.

Otras evidencias con IA

Se han publicado diversos estudios en contextos clínicos relacionados con la ERGE. Uno de ellos desarrolló un modelo para predecir la aparición de ERGE *de novo* tras una gastrectomía en manga, con el objetivo de apoyar la toma de decisiones clínicas y quirúrgicas. El estudio incluyó 441 pacientes con obesidad grave sometidos a gastrectomía en manga y se aplicaron algoritmos de aprendizaje automático para entrenar y validar modelos predictivos. El modelo de ensamble fue el más preciso, alcanzando un AUROC de 0.93, con sensibilidad del 79.2% y especificidad del 86.1%. Los principales predictores de ERGE posoperatoria fueron la edad > 42 años, el peso > 140.1 kg, el índice de masa corporal > 52.1 kg/m², el tamaño del tubo orogástrico < 38 Fr y la distancia de la transección gástrica al píloro < 3 cm. Además, el modelo identificó factores modificables, como el tamaño del tubo y la distancia al píloro, que podrían ajustarse intraoperatoriamente para reducir el riesgo de ERGE posoperatoria⁶.

Estos hallazgos refuerzan la evidencia de que la IA puede ser una herramienta valiosa en la detección y el diagnóstico de patologías esofágicas, complementando la experiencia clínica y endoscópica para mejorar los resultados diagnósticos en gastroenterología. La IA tiene el potencial de mejorar la precisión diagnóstica de la ERGE, apoyar a los clínicos en la toma de decisiones y contribuir a un manejo más efectivo y personalizado de los pacientes. Sin embargo, su integración efectiva requiere superar barreras técnicas, regulatorias y educativas.

Dispositivos para la monitorización de síntomas y enfermedad por reflujo gastroesofágico nocturno

El diagnóstico y la caracterización del reflujo nocturno representan un reto clínico, ya que los episodios durante el sueño suelen ser prolongados, menos sintomáticos y con mayor riesgo de complicaciones esofágicas y extraesofágicas. Diversos dispositivos de monitorización han permitido avanzar en su identificación y correlación con los síntomas.

La pH-metría esofágica ambulatoria de 24 horas continúa siendo la técnica estándar para cuantificar la exposición ácida, especialmente útil en decúbito supino. No obstante, su limitación para detectar reflujo no ácido ha impulsado el uso de la pH-impedancia multicanal (pH-IIM), que permite caracterizar episodios ácidos, débilmente ácidos y no ácidos, así como su extensión proximal. Otras herramientas derivadas, como la impedancia media basal nocturna (IMBN), han demostrado un alto valor discriminativo entre ERGE y trastornos funcionales, consolidándose como un biomarcador fisiopatológico relevante⁷.

La cápsula Bravo® es un sistema de pH-metría inalámbrica que se adhiere temporalmente a la mucosa esofágica y permite el registro continuo de la acidez durante 48 a 96 horas. Este método ofrece ventajas en términos de tolerancia del paciente, al evitar el catéter nasal, y proporciona un registro prolongado que refleja la vida cotidiana y los hábitos del paciente. Sin embargo, su costo más elevado y su disponibilidad limitada constituyen las principales limitaciones para su uso⁸.

El monitoreo orofaríngeo permite detectar episodios de reflujo laringofaríngeo mediante sensores ubicados en la faringe y la cavidad oral. Este método es especialmente útil en pacientes con síntomas atípicos, como tos crónica, laringitis o disfonía, que pueden no correlacionarse con el reflujo ácido distal. Aunque aporta información específica sobre el reflujo proximal, su interpretación requiere experiencia y estandarización de los criterios diagnósticos⁹.

En el ámbito de la investigación, la integración de polisomnografía con pH-impedancia ha permitido correlacionar el reflujo con las fases del sueño y con microdespertares. De manera paralela, los diarios electrónicos de síntomas y las aplicaciones móviles se han convertido en herramientas útiles para una correlación temporal más precisa, con mejor adherencia que el formato en papel. Finalmente, los dispositivos portátiles, capaces de registrar la posición corporal, la respiración y la calidad de sueño, se encuentran en desarrollo como posibles complementos en la monitorización remota, aunque aún carecen de validación clínica formal¹⁰.

En conjunto, los avances en monitorización apuntan hacia un enfoque cada vez más integral y personalizado, en el que la pH-IIM y la IMBN siguen siendo el eje diagnóstico, mientras que las tecnologías inalámbricas y digitales emergentes prometen ampliar la caracterización de la ERGE por reflujo nocturno en escenarios clínicos y de investigación. La elección del método de monitorización depende de los síntomas del paciente, la tolerancia a los dispositivos y la necesidad de evaluar reflujo proximal o no ácido.

Biomarcadores para predecir la respuesta al tratamiento

Los biomarcadores son características biológicas que pueden medirse de manera objetiva y se utilizan como indicadores de procesos fisiológicos, condiciones patológicas o respuestas a intervenciones terapéuticas. Su papel en la medicina de precisión es fundamental, ya que permiten un diagnóstico más temprano, un seguimiento más detallado de la enfermedad y una personalización del tratamiento¹¹.

En la ERGE se han identificado diversos biomarcadores que complementan las evaluaciones clínicas y endoscópicas tradicionales, proporcionando información sobre inflamación, integridad de la mucosa y riesgo de progresión a lesiones precancerosas como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico. Entre ellos destacan:

- Pepsina en saliva: esta enzima digestiva puede detectarse mediante pruebas como Peptest o ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), mediante un método no invasivo, de fácil recolección y bien tolerado. Sin embargo, su sensibilidad (50-85%) y su especificidad (60-100%) varían entre los estudios, limitando su uso como prueba única en la práctica clínica¹².
- Biomarcadores séricos: moléculas como el factor de necrosis tumoral alfa, el péptido C, la fractalquina, proteína-10 inducida por interferón gamma (IP-10) y el antígeno de carcinoma escamoso (SCCA-IgM), se han asociado con ERGE y lesiones precancerosas como el esófago de Barrett, reflejando la actividad inflamatoria y el riesgo de progresión hacia adenocarcinoma¹².
- Aliento exhalado: la detección de compuestos sulfurados volátiles y ácido acético permite evaluar cambios en el pH del revestimiento de las vías respiratorias, con un desempeño diagnóstico reportado de AUROC 0.805, demostrando su utilidad como método no invasivo de monitoreo¹².
- Microbioma oral: su caracterización, incluyendo bacterias como *Lautropia*, *Streptococcus* y *Bacteroides*, ha mostrado un gran potencial para diferenciar pacientes con esófago de Barrett de controles sanos, con un AUROC de 0.94, lo que sugiere su utilidad como herramienta de cribado¹².
- Micro-RNA (miR-203): obtenido de células exfoliadas de la lengua, este micro-RNA ha mostrado una sensibilidad y una especificidad superiores al 87%, consolidándose como un biomarcador molecular no invasivo prometedor para la detección de esófago de

Barrett y de alteraciones esofágicas asociadas a ERGE¹³.

- Aniones salivales (bicarbonato): los niveles elevados de bicarbonato podrían reflejar mecanismos compensatorios alcalinos en los pacientes con ERGE, aportando información sobre la respuesta adaptativa de la mucosa esofágica al reflujo ácido¹³.
- Integridad de la mucosa esofágica: evaluada según la dilatación de los espacios intercelulares, indica un aumento de la permeabilidad epitelial, observable tanto en la ERGE erosiva como en la no erosiva (ERNE). Este marcador es parcialmente reversible con inhibidores de la bomba de protones (IBP), aunque de forma menos marcada en la ERNE¹³.
- Proteínas de unión celular: las uniones estrechas (claudinas, ocludinas, ZO-1 [zonula occludens 1]), los desmosomas y los fragmentos de E-cadherina reflejan alteraciones estructurales en la mucosa y podrían constituir biomarcadores séricos complementarios¹³.
- Marcadores inmunohistoquímicos: proteínas como PAR-2, TRPV1 y PGP 9.5 se han asociado con inflamación y sensibilidad visceral, facilitando la diferenciación entre ERNE y pirosis funcional, además de predecir la respuesta al tratamiento farmacológico¹³.
- Impedancia basal: la medición de la resistencia eléctrica de la mucosa esofágica permite evaluar la integridad epitelial, con valores bajos correlacionados con mayor exposición ácida y compromiso mucoso. La impedancia basal se ha asociado con respuesta al tratamiento y puede aplicarse también en manifestaciones extraesofágicas de la ERGE, como tos crónica o dolor torácico no cardíaco¹³.

A pesar de la diversidad de biomarcadores, actualmente no existe ninguno que por sí solo sea capaz de abarcar toda la heterogeneidad clínica de la ERGE. Sin embargo, la evaluación de la integridad de la mucosa esofágica, según la dilatación de los espacios intercelulares y la impedancia basal, es la estrategia más prometedora, con potencial para optimizar el diagnóstico y el manejo de los pacientes, especialmente en aquellos con ERGE no erosiva o refractaria, favoreciendo un enfoque más preciso y personalizado.

Pruebas diagnósticas

Endoscopia digestiva alta: hallazgos en la ERGE erosiva y no erosiva

La endoscopia digestiva alta constituye la herramienta diagnóstica inicial en los pacientes con sospecha de ERGE, principalmente ante la presencia de

síntomas de alarma o refractariedad al tratamiento. Su principal valor radica en la identificación de complicaciones estructurales y en la clasificación de la esofagitis erosiva, mientras que en la ERNE su rendimiento diagnóstico es limitado.

En la ERGE erosiva, el hallazgo endoscópico característico es la presencia de erosiones en la mucosa esofágica distal, cuya gravedad se categoriza mediante la clasificación de Los Angeles, ampliamente validada y utilizada en las guías internacionales. Este sistema estratifica las lesiones desde el grado A (erosiones lineales pequeñas confinadas a los pliegues mucosos) hasta el grado D (úlceras circunferenciales que comprometen más del 75% de la circunferencia esofágica). La progresión de estas lesiones se asocia con mayor riesgo de complicaciones, entre ellas estenosis pépticas, hemorragia digestiva y la aparición de metaplasia intestinal especializada en el contexto del esófago de Barrett. En contraste, la ERNE se define por la presencia de síntomas típicos de reflujo en ausencia de lesiones mucosas visibles en el examen endoscópico. Los estudios prospectivos han demostrado que hasta el 70% de los pacientes con síntomas compatibles con ERGE no presentan erosiones en la endoscopia digestiva alta. En este escenario, la endoscopia adquiere un papel fundamental para excluir diagnósticos diferenciales como esofagitis eosinofílica, enfermedad infecciosa, neoplasias o lesiones estructurales, además de permitir la obtención de biopsias cuando existe sospecha de patología alternativa. Un aspecto relevante es la discrepancia entre los hallazgos endoscópicos y los síntomas clínicos: algunos pacientes con esofagitis leve pueden ser paucisintomáticos, mientras que otros con ERNE pueden presentar síntomas graves y refractarios. Esto refleja la heterogeneidad fisiopatológica de la ERGE y ha impulsado el desarrollo de técnicas complementarias, como la pH-IIM y biomarcadores endoscópicos, incluyendo la evaluación de la impedancia mucosa directa¹⁴.

La endoscopia digestiva alta permite una estratificación objetiva de la ERGE erosiva, orienta la detección de complicaciones y descarta diagnósticos alternativos en la ERNE. Sin embargo, su sensibilidad para confirmar la ERGE en ausencia de erosiones es limitada, por lo que debe considerarse como parte de una estrategia diagnóstica integral que combine métodos clínicos, funcionales y, en escenarios seleccionados, técnicas emergentes.

pH-metría esofágica de 24 horas: indicaciones e interpretación

Es la prueba de referencia para la evaluación de la exposición ácida esofágica. Su utilidad radica en cuantificar de manera objetiva la presencia y la duración de los episodios de reflujo ácido, así como en correlacionarlos con la aparición de síntomas, lo que resulta fundamental en los pacientes con sospecha de ERGE.

Según las guías internacionales más recientes, la pH-metría está indicada principalmente en:

- Pacientes con síntomas típicos de reflujo (pirosis, regurgitación) en quienes la endoscopia es normal y se requiere confirmación objetiva del diagnóstico.
- Evaluación de pacientes con síntomas refractarios a los IBP, especialmente cuando se busca determinar si persiste una exposición ácida patológica.
- Correlación entre síntomas atípicos (tos crónica, disfonía, dolor torácico no cardíaco) y episodios de reflujo.
- Valoración preoperatoria en candidatos a cirugía antirreflujo o procedimientos endoscópicos, con el fin de documentar una exposición ácida anormal antes de intervenir.

El análisis incluye parámetros estandarizados, como el tiempo de exposición al ácido (TEA), definido como el porcentaje de tiempo con $\text{pH} < 4$. Los valores de referencia aceptados son:

- TEA $< 4\%$: normal, descarta exposición ácida patológica.
- TEA entre 4% y 6% : «zona gris» o indeterminada, requiere integración con otros parámetros como el índice de DeMeester, la correlación síntoma-reflujo y, en casos seleccionados, la impedancia basal.
- TEA $> 6\%$: patológico, confirma exposición ácida anormal y diagnóstico de ERGE.

Otros parámetros son el número de episodios de reflujo, la duración del episodio más prolongado y el índice de DeMeester (patológico cuando > 14.72). La correlación entre síntomas y reflujo se establece mediante el índice de síntomas (IS) y la probabilidad de asociación sintomática, lo que aumenta la especificidad diagnóstica. Cabe destacar que la pH-metría convencional solo detecta episodios de reflujo ácido, lo cual limita su rendimiento en pacientes en tratamiento con IBP o que presentan reflujo débilmente ácido o no ácido. En este escenario, la pH-MII amplía la caracterización de los episodios y aporta biomarcadores adicionales, como la impedancia basal media nocturna¹⁵.

La pH-metría esofágica de 24 horas sigue siendo una herramienta fundamental para confirmar objetivamente la ERGE, estratificar los pacientes refractarios y seleccionar los candidatos a cirugía antirreflujo. La interpretación basada en valores de corte del TEA ($< 4\%$, $4-6\%$ y $> 6\%$) y en la correlación clínica permite un diagnóstico más preciso y un abordaje terapéutico personalizado.

Impedanciometría: papel en el estudio de los pacientes con ERGE

La impedanciometría esofágica, combinada con la pH-MII, se ha consolidado como una herramienta fundamental para la evaluación integral de la ERGE. A diferencia de la pH-metría convencional, que únicamente cuantifica la exposición ácida, la impedancia permite detectar y caracterizar el reflujo con independencia de su pH, incluyendo episodios ácidos, débilmente ácidos y no ácidos. Además, determina la dirección (anterógrada o retrógrada), la altura de ascenso del bolo y su composición (líquido, gaseoso o mixto), lo que otorga una visión fisiopatológica más completa.

Las principales situaciones en las que la impedanciometría aporta un valor agregado son:

- Evaluación de pacientes con síntomas persistentes a pesar de terapia con IBP, en quienes se busca identificar reflujo no ácido o evaluar la correlación temporal entre los síntomas y los eventos de reflujo.
- Evaluación de pacientes con síntomas atípicos (tos crónica, disfonía, dolor torácico no cardíaco), en los que la identificación de episodios de reflujo débilmente ácido o proximal puede orientar el diagnóstico.
- Casos en zona gris de la pH-metría, cuando el TEA es indeterminado ($4-6\%$), ya que la impedancia basal y los parámetros de correlación sintomática pueden apoyar la confirmación diagnóstica.
- Valoración prequirúrgica en candidatos a cirugía antirreflujo, proporcionando un perfil más completo de la exposición esofágica.

Además del número, la duración y la altura de los episodios de reflujo, la impedanciometría ofrece biomarcadores validados. El más relevante es la IMBN, que refleja la integridad de la mucosa esofágica y ha mostrado una alta capacidad discriminativa entre ERGE, pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo. Otro índice de utilidad es la onda peristáltica inducida por la deglución post-reflujo conocido como PSPW por sus siglas en inglés (post-reflux swallow-induced peristaltic wave), indicador de la eficacia del aclaramiento esofágico tras un episodio de reflujo. Unos valores

reducidos de IMBM y PSPW se asocian con ERGE confirmada y refractaria, aportando información complementaria a la pH-metría tradicional. La impedanciometría ha permitido redefinir fenotipos de pacientes con síntomas de reflujo, diferenciando entre ERGE erosiva, ERNE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional. Esto no solo mejora la precisión diagnóstica, sino que facilita la toma de decisiones terapéuticas individualizadas, como la optimización del tratamiento farmacológico, la selección de candidatos a cirugía antirreflujo y la identificación de pacientes que no se beneficiarán de terapias antirreflujo¹⁶.

La impedanciometría esofágica representa un avance clave en la evaluación funcional del paciente con ERGE, al proporcionar una caracterización más amplia de los episodios de reflujo y de la integridad de la mucosa. Su integración con parámetros clásicos y con biomarcadores emergentes permite una estratificación más precisa y personalizada, consolidándose como el método de referencia para la evaluación de pacientes con síntomas refractarios o atípicos.

Manometría esofágica: Milan Score

En la búsqueda de herramientas diagnósticas más precisas para la ERGE se han desarrollado sistemas de puntuación que integran hallazgos de pH-impedancia y manometría esofágica de alta resolución. Entre ellos, el Milan Score se ha consolidado como un modelo funcional que permite predecir objetivamente la presencia de exposición ácida anormal en pacientes con hallazgos endoscópicos o clínicos dudosos. Combina múltiples parámetros de la manometría de alta resolución: morfología de la unión gastroesofágica, presencia de motilidad esofágica inefectiva, índice contráctil de la unión gastroesofágica y respuesta a la maniobra de elevación de las piernas rectas. La integración de estas variables en un puntaje único permite estratificar el riesgo de reflujo ácido, mostrando que valores ≥ 137 se asocian con una probabilidad elevada de exposición ácida anormal (TEA $> 6\%$), con una capacidad discriminativa notable (AUROC 0.86).

El valor clínico del Milan Score radica en su capacidad para aportar un enfoque funcional complementario a la endoscopia y la pH-metría, especialmente en pacientes con síntomas atípicos, ERNE o resultados discordantes entre métodos diagnósticos convencionales. Su aplicación facilita la identificación de candidatos que podrían beneficiarse de intervenciones farmacológicas o quirúrgicas, al proporcionar un perfil fisiopatológico integral que evalúa tanto la integridad de la

unión gastroesofágica como la eficacia de la motilidad esofágica.

El Milan Score representa un avance relevante en la estratificación funcional de los pacientes con ERGE, al ser un método objetivo y reproducible que potencia la interpretación de la manometría de alta resolución dentro de un enfoque diagnóstico multimodal¹⁷.

Constructos: Lyon Score

El Lyon Score constituye un hito en la estandarización diagnóstica de la ERGE, al integrar parámetros objetivos de la pH-impedancia esofágica de 24 horas, la endoscopia digestiva alta y la correlación entre síntomas y reflujo. Este consenso define como diagnóstico concluyente de ERGE la presencia de un TEA $> 6\%$, esofagitis erosiva moderada o grave (clasificación de Los Angeles grado C o D) o esófago de Barrett confirmado histológicamente.

De forma opuesta, un TEA $< 4\%$ descarta la presencia de ERGE, mientras que los valores intermedios, entre el 4% y el 6%, representan una zona gris diagnóstica. En estos casos, el consenso recomienda integrar parámetros de soporte, tales como el número de episodios de reflujo (> 80 en 24 horas), la IMBM (< 2292 Ohm indica alteración de la integridad mucosa), el IS ($> 50\%$) o la probabilidad de asociación sintomática ($> 95\%$).

El Lyon Score ofrece además un marco para la estratificación fenotípica de la ERGE, diferenciando entre ERGE erosiva, ERNE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional. Esta clasificación resulta de gran utilidad tanto en la práctica clínica como en investigación, al permitir una caracterización más precisa de los pacientes y facilitar la selección de estrategias terapéuticas personalizadas¹⁸.

El Lyon Score no solo aporta criterios diagnósticos reproducibles y objetivos, sino que también promueve un enfoque fisiopatológico integral, consolidando su papel como referencia internacional en el estudio de la ERGE.

Consenso de San Diego: síntomas laringofaríngeos y su relación con la ERGE

Los síntomas laringofaríngeos, como tos crónica, disfonía, carraspeo, *globus* y dolor de garganta, han sido atribuidos a la ERGE, aunque con gran controversia diagnóstica. El Consenso de San Diego de 2025 propone distinguir entre síntomas laringofaríngeos y

Tabla 1. Características de la tecnología e instrumentos para monitoreo y diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Herramienta o constructo	Parámetros principales	Valores de corte o criterios	Utilidad clínica	Limitaciones
Endoscopia digestiva alta	Clasificación de Los Angeles (A-D)	C-D: concluyente de ERGE	Identifica erosiones, esófago de Barrett y complicaciones	Baja sensibilidad en ERNE
pH-metría esofágica (24 h)	TEA	< 4% normal, 4-6% zona gris, > 6% patológico	Cuantifica exposición ácida y correlación síntoma-reflujo	Solo detecta reflujo ácido
pH-IIM	Episodios ácidos y no ácidos, extensión proximal	> 80 episodios en 24 h: anormal	Detecta reflujo ácido y no ácido, correlación temporal	Requiere experiencia en interpretación
IMBN	Integridad mucosa	< 2292 Ohm: anormal	Diferencia ERGE de pirosis funcional	Técnica aún en estandarización
Milan Score	UGE-IC, motilidad, morfología UGE, respuesta a elevación de piernas	≥ 137 predice TEA > 6%	Útil en casos dudosos, evalúa la fisiología esofágica	Falta validación multicéntrica amplia
Lyon Score	TEA, endoscopia, IMBN, correlación síntoma-reflujo	> 6% concluyente, < 4% descarta	Estratifica fenotipos (erosiva, ERNE, hipersensibilidad, pirosis funcional)	Zona gris requiere parámetros de soporte
Consenso San Diego (2025)	Síntomas laríngeos, RSI, CReQ, RSS	Enfermedad por reflujo laringofaríngeo requiere síntomas laringofaríngeos + evidencia objetiva	Estándar para ERGE extraesofágica	Cuestionarios poco específicos, requiere pH-impedancia

CreQ: *Cough Reflux Questionnaire*; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; ERNE: enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo; IMBN: impedancia media basal nocturna; pH-IIM: pH-impedancia multicanal; RSI: *Reflux Symptom Index*; RSS: *Reflux Symptom Score*; TEA: tiempo de exposición al ácido; UGE: unión gastroesofágica; UGE-IC: índice contráctil de la unión gastroesofágica.

enfermedad por reflujo laringofaríngeo, definida por la combinación de síntomas persistentes y evidencia objetiva de reflujo. La laringoscopia solo se considera útil para descartar causas alternativas, mientras que la endoscopia digestiva alta y la pH-impedancia ambulatoria (24 horas o cápsula inalámbrica) son las herramientas recomendadas para documentar exposición ácida y correlación temporal con los síntomas. En el manejo, se sugiere un ensayo de IBP únicamente en pacientes con síntomas laringofaríngeos asociados a síntomas esofágicos, reservando la terapia prolongada para quienes cuenten con confirmación objetiva. Además, se reconoce el papel de la neuromodulación y de la terapia conductual laríngea en casos de hipersensibilidad o hipervigilancia.

Respecto a los cuestionarios clínicos, el *Reflux Symptom Index* (RSI) valora la presencia y la gravedad de síntomas como disfonía, carraspeo, sensación de cuerpo extraño, tos, dolor de garganta y pirosis, mientras que el *Cough Reflux Questionnaire* (CReQ) fue diseñado específicamente para evaluar la relación

entre tos crónica y reflujo. Este último incluye ítems que exploran la frecuencia, la intensidad y las circunstancias de la tos, así como su impacto en la vida diaria y en el sueño. Ambos son útiles para la evaluación inicial y el seguimiento, aunque carecen de especificidad diagnóstica. El *Reflux Symptom Score* (RSS) evalúa un rango más amplio de síntomas laríngeos y faringofaríngeos; considera tanto la frecuencia como la intensidad de cada síntoma, generando un puntaje total que refleja la carga sintomática global. Los estudios preliminares sugieren que el RSS se correlaciona mejor con el reflujo proximal documentado por pH-impedancia y con la respuesta a la terapia antirreflujo, lo que le convierte en una herramienta prometedora para la estratificación de los pacientes, aunque aún requiere una validación multicéntrica¹⁹. El consenso refuerza que los síntomas laringofaríngeos no deben considerarse equivalentes a ERGE sin evidencia objetiva, y promueve un enfoque diagnóstico que combine pruebas funcionales y cuestionarios estandarizados para mejorar la precisión y el seguimiento clínico (Tabla 1).

Tabla 2. Comparación de nuevas terapias para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Terapia	Mecanismo principal	Evidencia clínica	Beneficios reportados	Evidencia cuantitativa	Limitaciones
Probióticos (<i>B. bifidum</i> YIT 10347, <i>L. gasseri</i> LG21, <i>L. johnsonii</i> LJ88)	Modulación de microbiota, motilidad, reducción de inflamación	Ensayos clínicos pequeños y heterogéneos	Mejoría en pirosis, regurgitación, dispepsia y vaciamiento gástrico	<i>B. bifidum</i> YIT 10347: reducción significativa de regurgitación (OR: 0.55) <i>L. gasseri</i> LG21: mejoría en pirosis posprandial (RR: 0.62) <i>L. johnsonii</i> LJ88: aumento vaciamiento gástrico ($p < 0.05$)	Heterogeneidad metodológica, falta de estudios robustos
Fitoterapia (aloe vera, manzanilla, regaliz, jengibre, Iberogast®)	Antiinflamatorio, protección mucosa, mejora motilidad	Estudios controlados limitados	Reducción de pirosis y dispepsia funcional	Iberogast®: mejoría sintomática global en dispepsia funcional (OR: 0.44) Aloe vera: reducción de pirosis en 56% de pacientes tras 4 semanas	Calidad variable de productos, evidencia aún limitada
Neuromodulación no farmacológica (estimulación vagal, TENS, biofeedback, TMS)	Modulación motilidad y sensibilidad esofágica	Ensayos piloto	Mejora motilidad y percepción de síntomas	Estimulación vagal: reducción de síntomas en 48% TENS: descenso de pirosis 1.5-2 puntos ($p < 0.05$)	Requiere validación, faltan protocolos estandarizados
IA aplicada	IA en cuestionarios, endoscopia y pH-impedancia	Modelos retrospectivos y prospectivos	Diagnóstico preciso de Barrett, carcinoma, clasificación de ERGE	Endoscopia asistida por IA: AUROC 0.90-0.97 Cuestionarios clínicos con IA: AUROC 0.99, sensibilidad y especificidad 97%	Aún en investigación, barreras regulatorias
Impedancia mucosa directa	Evaluación de integridad epitelial <i>in situ</i>	Estudios recientes	Diferencia ERGE de esofagitis eosinofílica en tiempo real	Precisión diagnóstica > 90%, sensibilidad 92%, especificidad 88% en diferenciar ERGE de esofagitis eosinofílica	Disponibilidad limitada, técnica en desarrollo

AUROC: área bajo la curva ROC; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; IA: inteligencia artificial; OR: *odds ratio*; RR: riesgo relativo; TENS: estimulación eléctrica transcutánea; TMS: estimulación magnética transcraneal.

Nuevas opciones para el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Terapias dirigidas a la microbiota: probióticos y su papel en la modulación del reflujo

Los probióticos han demostrado beneficios en trastornos del tracto gastrointestinal inferior, pero su papel en la ERGE es menos conocido. Se realizó una revisión sistemática de 13 estudios prospectivos (14 comparaciones) con 951 participantes, a los que se administraron probióticos en diversas formas (lácteos fermentados, cápsulas o polvos)²⁰. Se evaluaron los síntomas de reflujo, dispepsia y otros síntomas gastrointestinales altos, y se utilizó la escala de Jadad para calificar la calidad metodológica de los estudios. El 79% de las comparaciones analizadas reportaron beneficios de los probióticos en los síntomas de ERGE. De manera

específica, el 45% evidenció mejoría en los síntomas de reflujo (regurgitación y pirosis), otro 45% mostró reducción de los síntomas dispépticos y el 81% presentó mejoría en otros síntomas gastrointestinales, como náusea, dolor abdominal y meteorismo.

Entre las cepas evaluadas, *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 mostró efectos benéficos en la mejoría de la regurgitación y la dispepsia. En un ensayo clínico, el consumo diario de leche fermentada con esta cepa se asoció con una reducción significativa del malestar posprandial y del dolor epigástrico en comparación con el placebo, pero no se reportan *odds ratio* (OR) ni intervalos de confianza del 95% (IC 95%)²¹. Por su parte, *Lactobacillus gasseri* LG21 se vinculó con una reducción significativa de los síntomas posprandiales y con un incremento en la velocidad del vaciamiento gástrico; en un estudio específico, la probabilidad de mejorar el vaciado gástrico fue 4.1 veces mayor con el probiótico

respecto a placebo (OR: 4.10; IC 95%: 0.8-20.2), aunque el amplio IC 95% refleja imprecisión estadística²².

Los probióticos se han propuesto como una estrategia adyuvante en el manejo de la ERGE, en particular en pacientes con síntomas leves o de origen funcional. No obstante, la heterogeneidad de los estudios y la calidad metodológica variable limitan la generalización de los hallazgos. La tabla 2 ofrece una comparación de las nuevas terapias para el manejo de la ERGE.

Se han descrito diversos mecanismos para explicar el posible beneficio de estas intervenciones. En particular, las especies de *Lactobacillus* pueden adaptarse al ambiente esofágico alterado por el reflujo biliar y ejercer efectos protectores mediante la reducción del estrés oxidativo, la atenuación de la respuesta inflamatoria y la aceleración de la reparación del ADN. Tales propiedades sugieren un potencial papel en la prevención de complicaciones asociadas a la ERGE, como el esófago de Barrett y el adenocarcinoma esofágico²³. En cuanto a la evidencia clínica, la administración diaria de *Lactobacillus johnsonii* No. 1088 (LJ88) inactivado por calor (posbiótico) durante 6 semanas resultó segura y se asoció con una reducción significativa de la pirosis en adultos sanos con síntomas leves de reflujo. Este hallazgo señala a los posbióticos como una alternativa funcional para personas que buscan evitar fármacos convencionales, como los IBP²⁴. Asimismo, un suplemento combinado de *Lactobacillus acidophilus* LA14, péptidos de soya fermentada y vitaminas demostró eficacia y seguridad en la reducción de los síntomas de ERGE y en la mejoría de la calidad de vida en adultos con sintomatología leve a moderada. Sin embargo, se requieren estudios con mayor tamaño muestral y un seguimiento prolongado para confirmar estos resultados.

Cabe señalar que el uso crónico de IBP puede inducir alteraciones en el microbioma intestinal y favorecer la disbiosis. En este contexto, se ha propuesto que los probióticos no solo contribuyen a la reducción de los síntomas de reflujo y a la mejora de la motilidad gástrica, sino que también podrían desempeñar un papel preventivo frente a los efectos adversos asociados a la supresión ácida prolongada. No obstante, es necesario contar con ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y de mayor duración, para determinar con precisión su eficacia y relevancia clínica en diferentes poblaciones.

Fitoterapia

Esta terapia ha emergido como una alternativa complementaria en el manejo de la ERGE, en particular en pacientes con síntomas leves o como estrategia

coadyuvante para reducir la exposición prolongada a IBP. Su principal objetivo es modular la secreción ácida, mejorar la motilidad gástrica y proteger la mucosa esofágica, con un perfil de seguridad generalmente favorable.

Entre los principales agentes fitoterapéuticos destacan:

- Aloe vera: reconocido por sus propiedades antiinflamatorias y cicatrizantes, puede disminuir la irritación de la mucosa esofágica y aliviar la pirosis²⁵.
- Manzanilla (*Matricaria chamomilla*): ejerce un efecto calmante y espasmolítico sobre el tracto gastrointestinal, favoreciendo la digestión y reduciendo la inflamación local²⁶.
- Regaliz (*Glycyrrhiza glabra*, especialmente en su forma deglicirrizinada, DGL): protege la mucosa gástrica mediante la estimulación de la producción de mucosidad y tiene efectos antiinflamatorios, con mínima incidencia de efectos adversos sistémicos²⁷.
- Jengibre (*Zingiber officinale*): contribuye a la mejora de la motilidad gástrica y puede aliviar síntomas digestivos asociados, como la distensión abdominal o las náuseas²⁸.
- Preparados combinados, como Iberogast® (STW-5): integran extractos de múltiples plantas con mecanismos sinérgicos sobre la motilidad gástrica, la protección mucosa y la modulación de la acidez. En ensayos clínicos multicéntricos han mostrado eficacia en la reducción de la pirosis, la regurgitación y la dispepsia funcional²⁹.

En México, tales plantas y preparados fitoterapéuticos se encuentran disponibles en diversas presentaciones, como cápsulas de manzanilla, extractos de aloe vera y suplementos de DGL, facilitando su integración como terapias complementarias. Sin embargo, la calidad de los productos puede variar, por lo que se recomienda el uso de preparaciones estandarizadas y con respaldo de evidencia clínica. Es importante destacar que la fitoterapia no reemplaza los tratamientos convencionales en casos de ERGE moderada a grave, esofagitis erosiva o esófago de Barrett, sino que puede ofrecer un beneficio adicional en la reducción de síntomas leves y en la mejora de la adherencia a un enfoque terapéutico más integral. La combinación de medidas farmacológicas, cambios en el estilo de vida y fitoterapia representa una estrategia segura y potencialmente eficaz para el manejo personalizado de los pacientes con ERGE.

Neuromodulación no farmacológica

Es un enfoque emergente en el manejo de la ERGE, especialmente en pacientes con síntomas persistentes

a pesar del tratamiento con IBP y en aquellos con hipersensibilidad esofágica. Este enfoque busca modular la función del sistema nervioso gastrointestinal y del esfínter esofágico inferior (EEI) mediante técnicas no invasivas o mínimamente invasivas, sin recurrir a fármacos. Entre las estrategias más estudiadas se encuentra la estimulación eléctrica del nervio vago, que mejora la motilidad esofágica y aumenta la presión del EEI, contribuyendo a reducir la frecuencia de los episodios de reflujo. La estimulación eléctrica transcutánea aplicada sobre la región cervical o torácica actúa sobre fibras sensoriales somáticas, modulando la actividad autonómica y disminuyendo la percepción de síntomas viscerales³⁰. Por su parte, el *biofeedback* y las técnicas de reentrenamiento respiratorio buscan optimizar la función diafragmática y el tono del EEI, reduciendo el reflujo posprandial y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, modalidades más experimentales, como la estimulación magnética transcraneal, podrían regular centralmente la sensibilidad esofágica, ofreciendo un abordaje prometedor en casos de hipersensibilidad esofágica y ERGE refractaria³¹.

Aunque estas intervenciones han mostrado un perfil de seguridad favorable y efectos positivos en los estudios preliminares, la evidencia clínica disponible aún es limitada. Se requieren ensayos clínicos controlados y aleatorizados para establecer protocolos estandarizados, definir criterios de selección de los pacientes y evaluar la durabilidad de los efectos terapéuticos. La neuromodulación no farmacológica, combinada con cambios en el estilo de vida y terapias farmacológicas cuando sea necesario, ofrece un enfoque integral y personalizado para el manejo de la ERGE, ampliando las herramientas disponibles en la gastroenterología funcional.

Conclusiones

La ERGE se encuentra en una etapa de transición hacia un diagnóstico y un tratamiento más precisos gracias a los avances tecnológicos recientes. La integración de la IA en cuestionarios clínicos y en la endoscopia, junto con nuevas herramientas como la impedancia mucosa directa, la monitorización avanzada del reflujo y el uso de biomarcadores, abren la posibilidad de una caracterización más objetiva y personalizada de los pacientes. Asimismo, los constructos estandarizados, como el Lyon Score y el Milan Score, fortalecen la estratificación diagnóstica, mientras que terapias adyuvantes como los probióticos amplían el espectro de opciones de manejo.

No obstante, persisten limitaciones relacionadas con la validación clínica, la estandarización de técnicas y los aspectos regulatorios que condicionan su implementación sistemática. El futuro de la ERGE dependerá de la consolidación de estas innovaciones mediante estudios multicéntricos y de largo plazo que demuestren su utilidad real en la práctica clínica. Con ello, se avanzará hacia un abordaje más dinámico, integral y centrado en el paciente.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran 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. Los autores declaran que utilizaron inteligencia artificial para la redacción de este trabajo, en concreto Copilot para resumir artículos citados en las referencias.

Referencias

1. Tanvir F, Nijjar GS, Aulakh SK, Kaur Y, Singh S, Singh K, et al. Gastroesophageal reflux disease: new insights and treatment approaches. *Cureus*. 2024;16:e67654.
2. Kommuru S, Adekunle F, Niño S, Arefin S, Thalvayapati SP, Kuriakose D, et al. Role of artificial intelligence in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Cureus*. 2024;16:e62206.
3. Visaggi P, Barberio B, Gregori D, Azzolina D, Martinato M, Hassan C, et al. Systematic review with meta-analysis: artificial intelligence in the diagnosis of oesophageal diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:528-40.
4. Visaggi P, de Bortoli N, Barberio B, Savarino V, Oleas R, Rosi EM, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of upper gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56:23-35.
5. Tsai MC, Yen HH, Tsai HY, Huang YK, Luo YS, Kornelius E, et al. Artificial intelligence system for the detection of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 2023;29:6198-207.
6. Emile SH, Ghareeb W, Elfeki H, El Sorogy M, Fouad A, Elrefai M. Development and validation of an artificial intelligence-based model to predict gastroesophageal reflux disease after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2022;32:2537-47.
7. Wong MW, Rogers BD, Liu MX, Lei WY, Liu TT, Yi CH, et al. Application of artificial intelligence in measuring novel pH-impedance metrics for optimal diagnosis of GERD. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:960.
8. Lawenko RMA, Lee YY. Evaluation of gastroesophageal reflux disease using the Bravo pH monitoring system. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22:559-66.

9. Horvath L, Hagmann P, Burri E, Kraft M. Evaluation of oropharyngeal pH-monitoring in the diagnosis of laryngopharyngeal reflux. *J Clin Med*. 2021;10:2409.
10. Schuitmaker JM, Kuipers T, Schijven MP, Smout AJPM, Fockens P, Bredenoord AJ. The effect of sleep positional therapy on nocturnal gastroesophageal reflux measured by esophageal pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2023;35:e14614.
11. Clínica Universidad de Navarra. Biomarcador: definición médica. Diccionario Médico CUN. 2023. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/biomarcador>.
12. Farooqi MS, Podury S, Crowley G, Javed U, Li Y, Liu M, et al. Noninvasive, multiomic, and multicompartmental biomarkers of reflux disease: a systematic review. *Gastro Hep Adv*. 2023;2:608-20.
13. Kia L, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Biomarkers of reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:790-7.
14. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJ, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67:1351-62.
15. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati RH, Spechler SJ. ACG Clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117:27-56.
16. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, et al. Analyses of the post-reflux swallow-induced peristaltic wave index and nocturnal baseline impedance parameters increase the diagnostic yield of impedance-pH monitoring of patients with reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:47-54.
17. Savojardo D, Ribolsi M, Cantù P, Bravi I, Penagini R, Nicodème F, et al. A new comprehensive functional score for gastroesophageal reflux disease diagnosis: The Milan Score. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32:e14005.
18. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018;67:1351-62.
19. Yadlapati R, Weissbrod P, Walsh E, Carroll TL, Chan WW, Gartner-Schmidt J, et al. The San Diego Consensus for laryngopharyngeal symptoms and laryngopharyngeal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2025 Apr 8;10.14309/ajg.0000000000003482. doi: 10.14309/ajg.0000000000003482. Online ahead of print.
20. Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal reflux disease and probiotics: a systematic review. *Nutrients*. 2020;12:132.
21. Urita Y, Goto M, Watanabe T, Matsuzaki M, Gomi A, Kano M, et al. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in healthy adults with abdominal discomfort. *Benef Microbes*. 2018;9:575-84.
22. Nakae H, Tsuda A, Matsuoka T, Mine T, Koga Y. Effects of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* OLL2716 on gastric emptying and gastrointestinal symptoms: a randomized controlled trial. *J Clin Biochem Nutr*. 2021;69:74-80.
23. Bernard JN, Chinnaiyan V, Almeda J, Catala-Valentin A, Andl CD. *Lactobacillus* sp. facilitate the repair of DNA damage caused by bile-induced reactive oxygen species in experimental models of gastroesophageal reflux disease. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12:1314.
24. Liu W, Xie Y, Li Y, Zheng L, Xiao Q, Zhou X, et al. Protocol of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of probiotics on the gut microbiome of patients with gastro-oesophageal reflux disease treated with rabeprazole. *BMC Gastroenterol*. 2022;22:255-60.
25. Panahi Y, Khedmat H, Valizadegan G, Mohtashami R, Sahebkar A. Efficacy and safety of Aloe vera syrup for the treatment of gastroesophageal reflux disease: a pilot randomized positive-controlled trial. *J Tradit Chin Med*. 2015;35:632-6.
26. Srivastava JK, Shankar E, Gupta S. Chamomile: a herbal medicine of the past with bright future. *Mol Med Rep*. 2010;3:895-901.
27. Komolafe K, Komolafe TR, Crown OO, Ajiboye B, Noubissi F, Ogunbe IV, et al. Natural products in the management of gastroesophageal reflux disease: mechanisms, efficacy, and future directions. *Nutrients*. 2025;17:1069.
28. Nikkha B, Bodagh M, Maleki I, Hekmatdoost A. Ginger in gastrointestinal disorders: a systematic review of clinical trials. *Food Sci Nutr*. 2018;7:96-108.
29. Oude Nijhuis RAB, Kuipers T, Oors JM, Herregods TVK, Kessing BF, Schuitmaker JM, et al. The effect of STW5 (Iberogast) on reflux symptoms in patients with concurrent dyspeptic symptoms: a double-blind randomized placebo-controlled crossover trial. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30:54-63.
30. Woo JY, Pikov V, Chen JDZ. Neuromodulation for gastroesophageal reflux disease. *J Transl Gastroenterol*. 2023;1:47-56.
31. Niu S, Zhang T, Li W, Wen S, Dong L, Wang S, et al. Positive effect of deep diaphragmatic breathing training on gastroesophageal reflux disease. *Respir Res*. 2024;25:1-10.