

Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. Frecuencia de sus variedades clínicas, características de la exposición esofágica al ácido y correlación sintomática

Dr. Julio César Soto Pérez,* Dra. María Eugenia Icaza,* Dra. Florencia Vargas,* Dr. Miguel A. Valdovinos Díaz*

* Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".
Correspondencia: Dr. Miguel A. Valdovinos Díaz, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán",
Vasco de Quiroga 15, Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14000, México, D.F. Tel: 5573-3418, Fax: 5655-0942. Correo electrónico: mavaldo@quetzal.innsz.mx

Recibido para publicación: 14 de septiembre de 2002.

Aceptado para publicación: 14 de mayo de 2003.

RESUMEN Antecedentes: se ha estimado que hasta 70% de los pacientes con pirosis no tienen lesiones de la mucosa esofágica en el estudio endoscópico, a esta entidad se le conoce como enfermedad por reflujo no erosiva. Los estudios con pHmetría de 24 horas y la relación de la pirosis con el reflujo ácido (índice de síntomas), en pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva, ha sugerido la existencia de varios subgrupos de pacientes o variedades clínicas de esta entidad. **Objetivo:** investigar la frecuencia de subgrupos de pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva clasificándolos de acuerdo con los parámetros de pH intraesofágico e índice de síntomas (IS), determinar las características de la exposición esofágica al ácido y su correlación sintomática. **Material y métodos:** fueron estudiados los pacientes que presentaron pirosis con una frecuencia no menor de tres veces a la semana, durante tres meses en el último año y con endoscopia negativa para lesiones esofágicas, realizada un mes antes del estudio. Todos los pacientes tuvieron pHmetría esofágica de 24 horas y se calculó el IS. Los pacientes fueron clasificados en tres grupos. Grupo I: pacientes con pHmetría anormal; grupo II: pacientes con pHmetría normal e IS positivo ($\geq 50\%$); y grupo III: pacientes con pHmetría normal e IS negativo ($< 50\%$). Se evaluaron los parámetros de pH: episodios de reflujo, episodios > 5 min, episodios más largos, % de tiempo con pH < 4 y puntaje de Johnson-DeMeester. **Resultados:** fueron estudiados 300 pacientes, 206 mujeres y 94 hombres; 137 (46%) se clasificaron en el grupo I, 62 (21%) en el grupo II y 101 (33%) en el grupo III. No hubo diferencias en la distribución del género ni en la edad entre los grupos. Todos los parámetros de pHmetría fueron significativamente más elevados en los pacientes del grupo I. La mayor correlación entre síntomas y episodios de

SUMMARY Background: It is estimated that up to 70% of community-based patients with heartburn have no evidence of esophageal mucosal injury or non-erosive gastroesophageal reflux disease (NERD). Studies in NERD patients using esophageal pH monitoring and symptom index (SI) have suggested different subgroups or clinical forms. **Objective:** Our aim was to investigate frequency of different subgroups of patients with NERD according to esophageal pH-monitoring parameters and SI, and to determine esophageal acid exposure characteristics and the relationship between symptoms and acid reflux in NERD. **Material and methods:** Patients with heartburn at least 3 times per week during 12 weeks during the last year and negative upper GI endoscopy were studied. All patients were submitted to 24 h esophageal pH-metry and SI was calculated. Patients were classified into three groups: group I, patients with abnormal pH-metry; group II, patients with normal pH-metry and positive SI ($\geq 50\%$), and group III, patients with normal pH-metry and negative SI ($< 50\%$). Total number of reflux episodes, length of episode, % time pH < 4 , and Johnson-DeMeester score were evaluated. **Results:** Three hundred patients, 206 women and 94 men, were included. A total of 137 (46%) were classified in group I, 62 (21%) in group II, and 101 (33%) in group III. There were no significant differences in gender and age among groups. All pH parameters were significantly higher in group I. In group II, there was good correlation between heartburn and acid reflux. Esophageal acid exposure in group III was minimal and there was no relationship among symptoms and acid reflux episodes. **Conclusions:** Subjects with NERD represent a heterogeneous group of patients. Three subgroups of patients with NERD were identified by pH-metry and SI: a) patients with abnormal acid exposure; b) patients with hy-

reflujo se observó en el grupo II. En el grupo III la exposición esofágica al ácido fue mínima y hubo una pobre correlación entre pirosis y reflujo ácido. **Conclusiones:** la población de pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva es heterogénea. La pHmetría de 24 horas y el IS permiten identificar tres subgrupos de pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva: a) pacientes con pirosis y exposición anormal al ácido, que representan la mayoría de los enfermos, b) pacientes con esófago hipersensible y c) pacientes con pirosis no relacionada al reflujo ácido.

Palabras clave: ERGE no erosiva, esófago hipersensible, pirosis funcional.

persensitive esophagus (heartburn with physiologic amounts of acid reflux), and c) patients with no correlation between symptoms and acid reflux.

Key words: Non-erosive GERD, hypersensitive esophagus, functional heartburn.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas que se han considerado como específicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) incluyen la pirosis, la regurgitación, o ambas, las cuales se presentan generalmente después de las comidas, empeoran con el decúbito y alivian con antiácidos. La combinación de estos síntomas y el hallazgo endoscópico de esofagitis es altamente específica para el diagnóstico de la ERGE (97%, corroborado con pHmetría de 24 horas).^{1,2} Sin embargo, estudios realizados en hospitales de tercer nivel muestran que solamente la mitad de los pacientes con síntomas crónicos de pirosis y regurgitación tiene esofagitis endoscópica. En un estudio reciente en población general se demostró que 70% de los pacientes con síntomas de ERGE no presentan lesiones de la mucosa en el estudio endoscópico.³ A esta variedad clínica de la ERGE, en la cual los pacientes manifiestan pirosis en ausencia de esofagitis endoscópica, se le conoce como ERGE no erosiva (ERNE).

Varios estudios con pHmetría esofágica de 24 horas en pacientes con ERNE han mostrado que aproximadamente la mitad tiene una exposición anormal al ácido; sin embargo, el restante 50% de enfermos tiene parámetros de la pHmetría dentro del margen normal.⁴ Estos hallazgos han sugerido que la población de pacientes con ERNE es heterogénea y han cuestionado el axioma tradicional de que si no hay ácido en el esófago no hay pirosis.⁵ De la misma manera, en estudios aislados se han identificado enfermos con exposición esofágica normal al ácido, en los cuales la pirosis correlaciona significativamente con los episodios de reflujo ácido. A esta condición se le ha denominado esófago hipersensible o irritable.⁶ Además, se ha reconocido otro subgrupo de

sujetos con pirosis y pHmetría normal, pero en ellos no hay correlación entre la pirosis y los episodios de reflujo.⁶ Por lo tanto, el Consenso de Roma II ha acuñado el término de pirosis funcional para incluir a estos dos últimos subgrupos de enfermos con pirosis en los cuales no existe una exposición esofágica anormal al ácido.

La prevalencia exacta de los diferentes subgrupos de pacientes con ERNE se desconoce. Las características demográficas de estos sujetos, de la pHmetría esofágica de 24 horas y la relación de los síntomas con los episodios de reflujo han sido poco estudiadas.

En este trabajo se investigó la frecuencia de las diferentes variedades clínicas de la ERNE en una población de pacientes mexicanos, las características demográficas y de la exposición esofágica al ácido, así como la correlación de los síntomas con los episodios de reflujo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Fueron estudiados 300 pacientes, en forma consecutiva, del 2 de enero al 31 de diciembre del 2001, con diagnóstico de ERNE definida por: 1) presencia de pirosis, por lo menos tres veces a la semana, durante tres meses en el año previo al estudio, y 2) endoscopia del tubo digestivo proximal sin evidencia de lesiones en la mucosa esofágica, efectuada cuatro semanas antes del estudio. A todos los pacientes se les realizó pHmetría esofágica de 24 horas con un catéter de un sensor de pH (Zinetics, Medtronic Functional Diagnostics, Inc.) que fue colocado 5 cm por arriba del borde superior del esfínter esofágico inferior, este último identificado mediante manometría. Las determinaciones de pH intraesofágico se midieron cada ocho segundos y fueron almacenadas en un pHmetro de 8 megabites (Digitrap-

per Mark III, Medtronic Functional Diagnostics, Inc.). Se obtuvo un registro del trazo y un análisis computarizado (Polygram 98, Medtronic Functional Diagnostics, Inc.) del pH intraesofágico.⁷

Se evaluaron las siguientes variables:

1. Número total de episodios de reflujo ácido, definidos por el descenso de pH por debajo de 4 con duración mayor de dos segundos.
2. Número de episodios de reflujo ácido prolongados definidos por una duración ≥ 5 minutos.
3. Duración del episodio de reflujo ácido más prolongado.
4. Porcentaje del tiempo con pH < 4 .
5. Puntaje de Johnson-DeMeester < 14.72 (referencia).

La pHmetría se consideró anormal o con reflujo gastroesofágico (RGE) patológico cuando el porcentaje del tiempo con pH < 4 fue $> 4.2\%$ y/o el puntaje de Johnson-DeMeester fue > 14.72 .⁸

Además, se calculó el índice de síntomas (relación entre pirosis y episodios de reflujo ácido) con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de síntomas} = \frac{\text{Número de síntomas (pirosis) asociados a reflujo ácido}}{\text{Número total de síntomas (pirosis)}} \times 100$$

Se consideró un índice de síntomas (IS) positivo cuando fue $\geq 50\%$.⁹

Los pacientes fueron clasificados según la pHmetría esofágica y el IS en los siguientes grupos:

- Grupo I: Pacientes con pHmetría anormal o RGE patológico.
- Grupo II: Pacientes con pHmetría normal o RGE fisiológico e IS positivo.
- Grupo III: Pacientes con pHmetría normal o RGE fisiológico e IS negativo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan en términos de medianas e intervalos. Las comparaciones entre grupos se hicieron mediante la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Fueron evaluados 300 pacientes, 206 mujeres (68.7%) y 94 hombres (31.3%). El promedio de edad fue de 44 años (intervalo 15-81 años). Ciento treinta y siete pacientes (46%) fueron clasificados en el grupo I (pHmetría anormal), de los cuales 92 fueron mujeres (67%) y 45 hombres (33%). Se identificó a 62 enfermos (21%) en el grupo II (pHmetría normal con IS positivo), 44 mujeres (71%) y 18 hombres (29%). En el grupo III (pHmetría normal e IS negativo) fueron clasificados 101 pacientes (33%), 70 mujeres (70%) y 31 hombres (30%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad y género en los tres grupos analizados (*Cuadro 1*).

Características de la exposición esofágica al ácido

El tiempo promedio de monitorización del pH esofágico en el grupo total de pacientes fue de 23.15 horas (intervalo 21-24 horas). No hubo diferencias en el tiempo de monitoreo entre los grupos (I, 23.12 horas; II, 23.22 horas y III, 23.13 horas; $p = 0.75$). Los parámetros obtenidos de la pHmetría esofágica en cada uno de los grupos analizados se muestran en el *cuadro 2*. El número total de episodios de reflujo ácido fue significativamente mayor en el grupo I que en los grupos II y III ($p = 0.0001$). Los episodios de reflujo prolongados, aquellos de duración ≥ 5 minutos también fueron significativamente más frecuentes en el grupo I comparado con el II y el III ($p = 0.0001$); al igual que la duración de los episodios más prolongados ($p = 0.0001$).

CUADRO 1
DATOS DEMOGRÁFICOS Y DISTRIBUCIÓN SEGÚN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

Grupo	n	Edad	Género	
			Masculino	Femenino
I	137 (45.6%)	44 (17- 81)	45 (33%)	92 (67%)
II	62 (20.7%)	43 (15 - 71)	18 (29%)	44 (71%)
III	101 (33.7%)	44 (15 - 76)	31 (31%)	70 (69%)
Total	300 (100%)	44 (15 - 81)	94 (31%)	206 (69%)

CUADRO 2
EXPOSICIÓN ESOFÁGICA AL ÁCIDO E ÍNDICE DE SÍNTOMAS

Variable	Grupo I	Grupo II	Grupo III	p
# episodios de RGE	136 (14-840)	50.5 (7-410)	6 (0-62)	0.0001
# episodios > 5 min	4 (0-29)	0 (0-17)	0 (0-3)	0.0001
Episodio de mayor duración en min	21 (1-281)	5 (1-97)	1 (0-15)	0.0001
% tiempo pH < 4.2	8.1 (1.21-80.1)	2.7 (0.3-13.2)	0.1 (0-3.8)	0.0001
Puntaje Johnson- De Meester	40.4 (14.9-333.2)	10.3 (2-14.6)	1.2 (0.1-10.9)	0.0001
IS (%)	10 (0-10)	60 (50-100)	0 (0-33)	0.0001

Los valores se expresan en media e intervalos; prueba de Kruskal-Wallis.

El grupo I tuvo un porcentaje de exposición al ácido significativamente mayor al de los grupos II y III ($p = 0.0001$). El puntaje de Johnson-DeMeester fue cuatro veces más elevado en el grupo I que en el II, y 30 veces más alto que en el grupo III, por lo que esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

Correlación sintomática

La media del IS en el grupo II fue de 60%, mientras que en el I y el III fue significativamente menor, 10 y 0%, respectivamente ($p = 0.0001$). En las *figuras 1-3* se muestra un trazo de pH intraesofágico de 24 horas representativo de cada uno de los grupos. En el grupo I se destacó un tiempo prolongado de exposición esofágica al ácido, con múltiples episodios de reflujo, pero la mayoría de éstos no fueron percibidos por los pacientes como pirosis. En el grupo II ocurrió una exposición al ácido dentro de límites normales, con un promedio de 50 episodios de reflujo en las 24 horas, de los cuales 60% fueron sintomáticos. El grupo III se caracterizó por una exposición esofágica normal al ácido y con un promedio de seis episodios de reflujo en 24 horas. En este grupo la mayoría de los síntomas registrados por los pacientes como pirosis no estuvieron asociados a episodios de reflujo ácido.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que la población de pacientes con ERNE es heterogénea. Con el uso de la nueva tecnología en la medición del pH intraesofágico por periodos prolongados de tiempo, aunado a la posibilidad de registrar los síntomas del enfermo, identificamos tres grupos de pacientes dentro de la variedad clínica de la ERNE. El grupo I son pacientes con una exposición esofágica al ácido definitivamente patológi-

ca y representaron 46% de nuestra población estudiada, condición similar a la informada recientemente por Fass y cols., quienes reportan una prevalencia de 50%.⁵ El reflujo gastroesofágico ácido que sufren estos pacientes se caracteriza por un número promedio de 136 episodios al día, con más de cuatro episodios que duran > 5 minutos, algunos de ellos con duración hasta de 281 minutos y con puntajes promedio de DeMeester de 40. No hay duda de que en estos pacientes el reflujo de ácido al esófago explica sus manifestaciones clínicas, situación parecida a la que ocurre en los pacientes con ERGE erosiva cuya exposición al ácido es todavía mayor. Los mecanismos por los cuales unos pacientes desarrollan lesiones estructurales (erosiones) y otros se mantienen sin esofagitis, no están bien definidos. Aparentemente, la resistencia del epitelio esofágico es un factor determinante, al igual que la presencia de bilis en el material refluído. Se ha demostrado que el reflujo biliar o duodenogastroesofágico aumenta en forma progresiva al grado de la lesión esofágica.¹⁰ Así, los pacientes con ERNE tienen mínimo o nulo reflujo biliar, mientras que los pacientes con Barrett complicado presentan una proporción significativamente mayor de episodios de reflujo con contenido biliar. Por otro lado, se ha descrito que, con relativa frecuencia, los pacientes con ERNE o con esofagitis no perciben la mayoría de los episodios de reflujo ácido (*Figura 1*), condición que ha llevado a suponer que el esófago de estos pacientes desarrolla un fenómeno de desensibilización o tolerancia a la presencia anormal del ácido.

La patogénesis de este fenómeno aún no ha sido determinada.

La ausencia de lesiones endoscópicas de la mucosa en estos enfermos ha obligado al uso de la biopsia como posible método diagnóstico. En estudios que evalúan el grado de inflamación histológica de la mucosa esofágica, se ha demostrado que a mayor grado de exposición al ácido, la elongación de las papilas, el grosor de la

pH Channel

Compressed 24-hour pH Graph

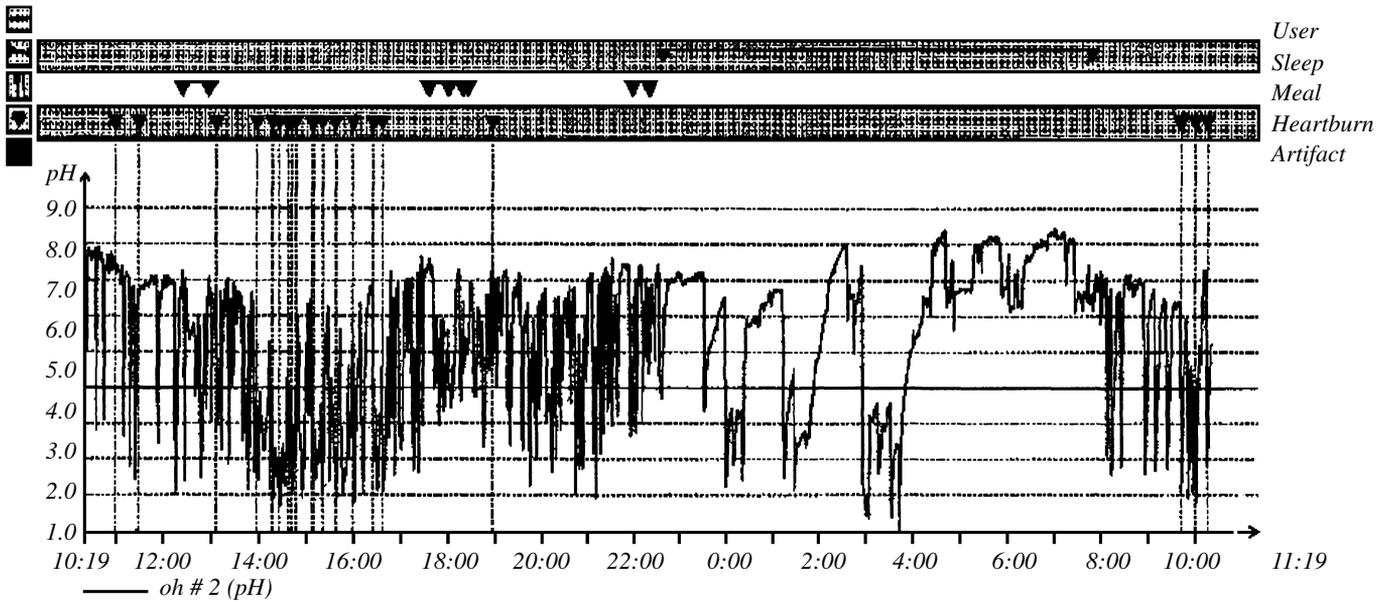


Figura 1. Trazo de pHmetría esofágica con exposición anormal al ácido (% tiempo pH < 4, > 4.2%) característico del grupo I.

pH Channel

Compressed 24-hour pH Graph

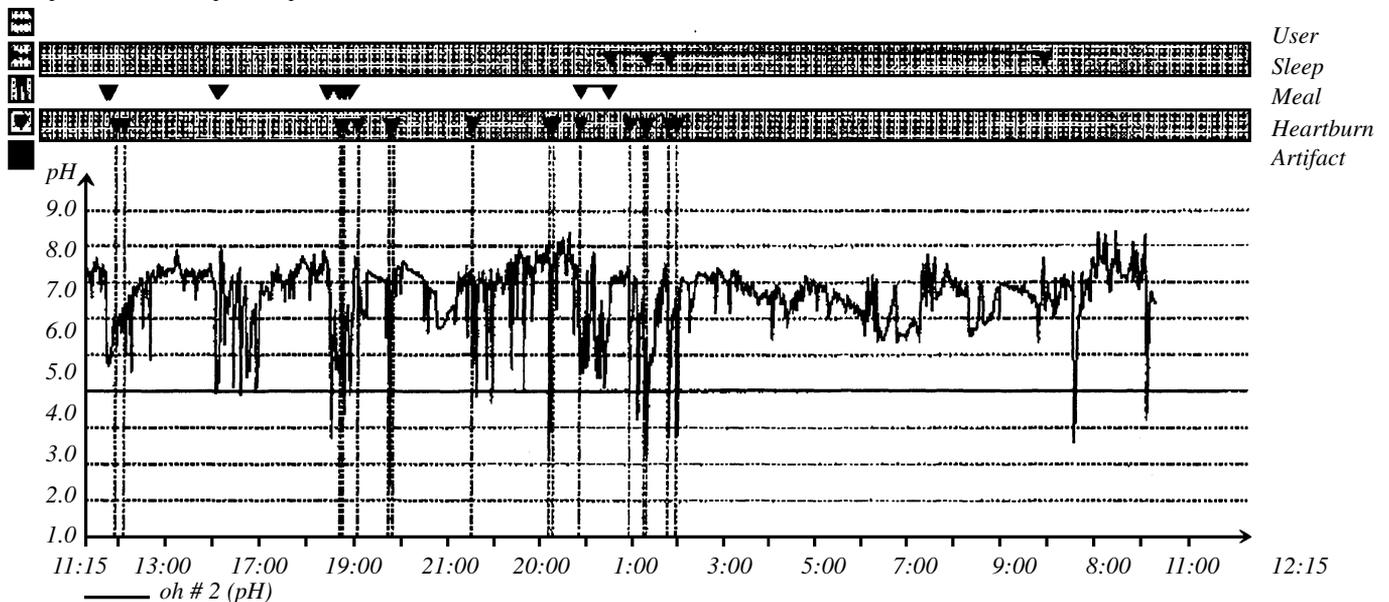


Figura 2. Trazo de pHmetría esofágica con exposición normal al ácido (% tiempo pH < 4, < 4.2%) con un índice de síntomas positivo $\geq 50\%$ característico del grupo II.

zona basal y el número de células inflamatorias es mayor.¹¹ Sin embargo, la biopsia esofágica en pacientes sin esofagitis no ha mostrado ser útil para el diagnóstico de este grupo de pacientes, por lo tanto, únicamente puede ser reconocido mediante la pHmetría de 24 horas.¹¹ En relación con la respuesta al tratamiento con antisecreto-

res, este grupo de pacientes con ERNE responde satisfactoriamente. En los pacientes con porcentaje de exposición al ácido > 10% la tasa de respuesta a dosis convencionales de inhibidores de bomba de protones (IBP) es > 85%, es decir, una mejoría similar a la obtenida en pacientes con esofagitis tratados con IBP.^{12,13}

pH Channel

Compressed 24-hour pH Graph

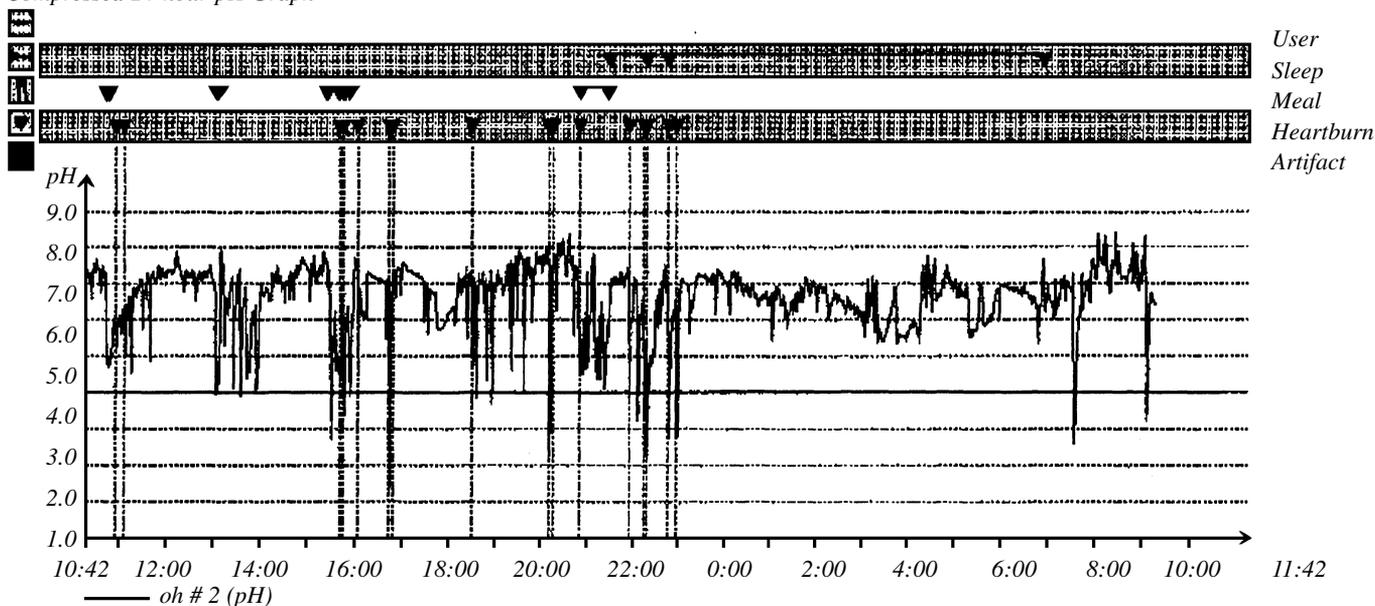


Figura 3. Trazo de pHmetría esofágica con exposición normal al ácido (% tiempo $\text{pH} < 4$, $< 4.2\%$) con un índice de síntomas negativo $< 50\%$ característico del grupo III.

En este estudio los pacientes que cumplen con los criterios de pirosis funcionales constituyeron 64% del total de enfermos estudiados. Martínez y cols.⁶ han encontrado una prevalencia de pirosis funcional de 50% en pacientes con ERNE. Los pacientes con pirosis funcional característicamente tienen pirosis, pero con pHmetría esofágica de 24 horas dentro de límites normales. En estos pacientes se ha utilizado el índice de síntomas para tratar de establecer una relación entre la pirosis y los episodios de reflujo ácido. Así, se ha podido identificar a dos subgrupos de pacientes: aquellos en los cuales existe una correlación significativa entre la pirosis y el reflujo ácido, y los enfermos en donde no existe ninguna relación entre pirosis y presencia de ácido en el esófago.⁵ Al primer subgrupo de pacientes se le ha conocido como portadores de “esófago hipersensible o irritable”. La prevalencia del esófago hipersensible (EH) ha sido poco estudiada. En este trabajo encontramos que los enfermos con EH representaron 21% del total de pacientes con ERNE y 38% del grupo con pirosis funcional; hallazgos similares al estudio de Martínez y cols.,⁶ quienes informan que el EH ocurre en 40% de los pacientes con pirosis funcional. Los mecanismos por los cuales este tipo de pacientes presenta síntomas con cantidades fisiológicas de ácido aún no son claras; sin embargo, estudios recientes apoyan al desarrollo de un fenómeno de hipersensibilidad al ácido como el mecanismo más probable.⁵

Tanto en animales como en humanos, se ha demostrado dilatación de los espacios intercelulares en la mucosa expuesta al ácido y cambios en la permeabilidad paracelular del epitelio esofágico, hallazgo que no se asocia con la presencia de inflamación.¹⁴ Debido a que las neuronas sensoriales de la mucosa esofágica residen dentro de los espacios intercelulares, el aumento de la permeabilidad paracelular podría favorecer la sensibilización de las neuronas al ácido y explicar la presencia de pirosis en los pacientes con EH.¹⁵

Finalmente, el subgrupo de pacientes con pirosis funcional en los cuales no hay exposición esofágica patológica al ácido ni relación de la pirosis con los episodios de reflujo representaron 33% del total de pacientes con ERNE y 62% de los enfermos con pirosis funcional. Estos pacientes tuvieron, en promedio, seis episodios de reflujo ácido en 24 horas, ninguno de ellos con duración mayor de cinco minutos y puntaje de DeMeester de 1.2 en promedio. La fisiopatología de la pirosis en este tipo de enfermos es aún más compleja que para los grupos anteriores. Se ha sugerido que algunos estímulos diferentes al ácido pueden ser percibidos como pirosis. Se ha demostrado que la distensión con un globo intraesofágico induce síntomas referidos como pirosis en algunos sujetos normales y reproduce la típica pirosis en la mitad de los pacientes con ERGE. Además, otros investigadores han mostrado mediante ultrasonografía endoscópica

la relación estrecha entre episodios de pirosis y contracciones de duración anormalmente prolongadas del músculo longitudinal del esófago. Estas contracciones anormales y la pirosis ocurrieron en ausencia de episodios de reflujo ácido.¹⁶ Estos datos sugieren que fenómenos motores del músculo esofágico pueden ser percibidos como pirosis, lo que da como resultado un diagnóstico erróneo de ERGE. Por otro lado, es común identificar en los trazos de pHmetría de 24 horas la asociación de pirosis con variaciones mínimas de pH (≥ 1 unidad), hecho que permite inferir que algunos pacientes manifiestan pirosis con estos cambios mínimos en el pH intraesofágico.

No existen datos para apoyar esta última hipótesis.

Las series que evalúan la respuesta al tratamiento en pacientes con pirosis funcional son escasas. Schenk y cols. mostraron una respuesta de 37% en pacientes tratados con omeprazol 40 mg por la mañana y 20 mg por la noche durante 14 días.¹⁷ En otro estudio con la misma dosis de omeprazol durante siete días, 40% de los pacientes con pirosis funcional reportaron por lo menos una reducción de 50% de la intensidad de sus síntomas.¹⁸ Watson y cols., en un estudio con omeprazol 20 mg dos veces al día vs. placebo durante cuatro semanas, observaron una mejoría de 61%. La mayoría de los pacientes que respondieron tenía EH.¹⁹ Debido a esta pobre respuesta a los IBP, se ha propuesto el uso de fármacos neuromoduladores del dolor como los antidepressivos tricíclicos o inhibidores de la recaptura de serotonina. La eficacia de estos agentes en los pacientes con pirosis funcional aún se desconoce.

Concluimos que el grupo de pacientes con ERNE es heterogéneo.

Aproximadamente la mitad corresponde a pacientes con una definitiva exposición anormal al ácido y la otra a pacientes con pirosis funcional. La gran mayoría de los enfermos con pirosis funcional no tiene correlación de sus síntomas con los episodios de reflujo ácido, mientras que el esófago hipersensible ocurre en 38% de los casos. La pHmetría esofágica de 24 horas y el índice de síntomas son las únicas pruebas disponibles a la fecha para identificar los subgrupos de pacientes con ERNE. La relación entre los síntomas y el reflujo ácido en pacientes con ERNE es menos clara que en el resto de enfermos con ERGE, condición que determina la respuesta al tratamiento con antisecretorios de ácido.

REFERENCIAS

1. De Vault K, Castell DO. Current diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 867-76.
2. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastro-esophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-56.
3. Lind T, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 974-9.
4. Castell DO. PH monitoring versus other test for gastroesophageal reflux disease: is this the gold standard? In: Richter JE (ed.). Ambulatory esophageal pH monitoring: practical approach and clinical observations. 2nd ed. Baltimore, MD, USA: Williams & Wilkins; 1997, p. 107-18.
5. Fass R, Fennerty B, Vakil N. Nonerosive reflux disease-current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303-14.
6. Martínez SD, Malagón IB, Garewal HS, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)- Is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD)? *Gastroenterology* 2001; 120(5) Suppl. 1: A-424 (2163).
7. Johnson LR, DeMeester TR. Twenty-four hour pH monitoring of distal esophagus. *Am J Gastroenterol* 1974; 62: 325-32.
8. Richter JE, Bradley LA, DeMeester TR. Normal 24-hour ambulatory esophageal pH values: influence of study center, pH electrode, age and gender. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 849-56.
9. Singh S, Richter JE, Bradley LA. The symptom index: differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1402-8.
10. Vaezi MF, Richter JE. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 1192-9.
11. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser A, et al. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996; 39: 151-4.
12. Venables TL, Newland RD, Patel AC, et al. Omeprazole 10 mg once daily, omeprazole 20 mg once daily or ranitidine 150 mg twice daily, evaluate as initial therapy for the relief of symptoms of gastroesophageal reflux in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 965-73.
13. Richter JE, Campbell DR, Kahrilas PJ, et al. Lansoprazole compared with ranitidine for the treatment of nonerosive gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1803-9.
14. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979; 129: 161.
15. Orlando RC. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. In: Castell DO, Richter JE (eds.). Esophagus. 3rd ed. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999, p. 409-19.
16. Pehlivanov ND, Liu J, Mittal R. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom (Abstract). *Gastroenterology* 1999; 116: G4613.
17. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol S, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1997-2000.
18. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug J-H, et al. One week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1997; 33: 15-20.
19. Watson RGP, Tham TCK, Johnston BT, et al. Double blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological levels of acid reflux: "the sensitive oesophagus". *Gut* 1997; 40: 587-90.
20. Trimble KC, Pryde A, Heading RC. Lowered oesophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastro-oesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995; 37: 7-12.