

Percepción de síntomas con descensos mínimos en el pH esofágico en pacientes con ERGE erosiva y no erosiva

Dr. José María Remes-Troche,* Dr. Octavio Gomez-Escudero,*

Dr. Juan Carlos Ruíz,* Dr. Max Julio Schmulson,* Dr. Miguel Ángel 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 CP 14000 México, D.F. Teléfono 5573-3418. Fax: 56 55 09 42

Correo electrónico: mavaldo@quetzal.innsz.mx

Recibido para publicación: 28 de agosto de 2003.

Aceptado para publicación: 16 de enero de 2004.

RESUMEN Introducción: los pacientes con ERGE perciben menos de 5% de los episodios de reflujo ácido, independientemente del tipo de ERGE. El papel de los cambios mínimos en el pH esofágico (1 o 2 unidades) en la inducción de síntomas se desconoce. **Objetivo:** evaluar la percepción de los síntomas y su relación con descensos mínimos en el pH esofágico en los pacientes con ERGE erosiva y no erosiva (ERNE). **Pacientes y métodos:** se evaluaron pacientes consecutivos con ERGE sintomática. Todos los pacientes tuvieron una panendoscopia en las últimas ocho semanas. A todos se les realizó una pHmetría ambulatoria de 24 horas. Se consideró anormal cuando el porcentaje de tiempo total con $\text{pH} < 4$ fue $> 4.2\%$. El índice de síntomas (IS) se consideró positivo $\geq 50\%$. Además, se calculó el IS a pH 5 y pH 6. Los pacientes con ERNE se clasificaron en tres grupos: 1) pH anormal, 2) pH normal e IS + y 3) pH normal e IS-. Para el análisis estadístico se utilizó t de Student, ANOVA y la prueba de la χ^2 . Se estableció significancia estadística cuando p fue < 0.05 . **Resultados:** se evaluaron 120 pacientes, 79 (66%) mujeres y 41 (34%) hombres con edad promedio de 47.8 (rango 21-83 a). Ochenta y tres (69%) pacientes tuvieron ERNE y 37 (31%) esofagitis erosiva. Setenta y dos pacientes (87%) con ERNE y 36 (97%) con ERGE erosiva presentaron síntomas durante el estudio. El grupo con ERNE tuvo 69 episodios de reflujo y el erosivo 184. La percepción de síntomas de reflujo fue significativamente mayor en el grupo con ERGE erosivo (3.4 vs. 1.02 $p < 0.0001$). De los pacientes con ERNE 33% tuvieron pHmetría anormal y 67% tuvieron una pHmetría normal. De éstos, nueve (16%) tuvieron pHmetría normal con IS + y 47 (83%) pHmetría normal e IS-. No hubo diferencia en la percepción de síntomas entre los tres grupos. Los pacientes con ERNE y pH anormal tuvieron IS simila-

SUMMARY Background: Patients with gastrointestinal reflux disease GERD perceive $< 5\%$ of acid reflux episodes, independently of GERD type. The role of minimal changes on esophageal pH (1 or 2 units) on development of symptoms is unknown. **Objective:** To evaluate symptom perception and its relationship with minimal changes on esophageal pH in patients with erosive and non-erosive GERD (NERD). **Patients and methods:** We evaluated consecutive patients with symptomatic GERD. All patients had endoscopy in the previous 8 weeks. All patients underwent 24-h esophageal pH-monitoring. Abnormal pH-metry was defined as % time of $\text{pH} < 4 > 4.2$. Symptom index (SI) was considered positive when ≥ 50 . We also calculated SI at pH 5 and pH 6. Patients with GERD were classified into three groups: 1) abnormal pH; 2) normal pH and positive SI, 3) and abnormal pH and negative SI. For statistical analysis, we used the test-Student, χ^2 , and ANOVA test. $P < 0.05$ was considered statistically significant. **Results:** We evaluated 120 patients, 79 (66%) females and 41 (34%) males with mean age of 47.8 years (range 21-83 years). Eighty three (69%) patients had NERD and 37 (31%), erosive esophagitis (EE). Seventy two patients (87%) with NERD and 36 (97%) with erosive GERD developed symptoms during the study. NERD patients had mean of 69 reflux episodes compared with 184 of patients with EE. Perception of reflux symptoms was significantly higher in the group with EE (3.4 vs. 1.02 $p < 0.0001$). Among patients with NERD, 33% had abnormal pH-metry and 67%, a normal test. Of these patients, nine (16%) had normal pH test and positive SI, and 47 (83%) normal pH test and negative SI. There was no difference in symptom perception among the three groups. Patients with NERD and abnormal pH had similar SI patients with EE; 4% of patients with normal pH and negative SI at pH 4 had

res a los pacientes con ERGE erosiva. Cuatro por ciento de los pacientes con pHmetría normal e IS (-) tuvieron un IS (+) cuando se calculó a pH de 5 y 68% cuando el IS se determinó a pH 6. **Conclusiones:** la mayoría de los episodios de reflujo ácido no son percibidos y este fenómeno es independiente de la variedad erosiva o no erosiva de la ERGE. Los pacientes con esofagitis erosiva tienen significativamente una mayor exposición esofágica al ácido que los pacientes con ERNE. Los descensos mínimos en el pH esofágico (1 o 2 unidades de pH) aumenta el índice de síntomas en pacientes con ERGE, especialmente en aquellos con exposición esofágica al ácido normal.

Palabras clave: ERGE, pHmetría, cambios mínimos, percepción, cambios pH

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad heterogénea que incluye una gran variedad de síntomas y situaciones clínicas, porque además de la pirosis y la regurgitación, los pacientes presentan otros síntomas asociados como dolor torácico no cardíaco, asma, tos y laringitis.¹ El espectro endoscópico incluye la presencia de una mucosa esofágica normal, inflamación o erosiones evidentes, hasta complicaciones graves como estenosis péptica y esófago de Barrett.^{2,3} Sin embargo, se ha demostrado que no existe correlación entre la gravedad de los síntomas de la ERGE y la presencia o ausencia de lesiones endoscópicas visibles.⁴

Se estima que 70% de los pacientes que presentan síntomas típicos de ERGE tienen una mucosa esofágica normal en el estudio endoscópico.⁵⁻⁷ Aunque tradicionalmente se consideraba a la ERGE no-erosiva (ERNE) como una forma leve de ERGE, actualmente se sabe que estos pacientes son los que tienen una menor respuesta al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones y cirugía.^{4,8} Menos de 40% de los pacientes con ERNE tienen una exposición anormal al ácido cuando se realiza una pHmetría esofágica de 24 horas (porcentaje de tiempo de pH < de 4 mayor de 4.2%).⁹ De acuerdo con los criterios de Roma II, el resto de los pacientes tiene pirosis funcional.¹⁰ Sin embargo, la determinación del porcentaje de síntomas que se relacionan a los episodios de reflujo ácido (índice de síntomas, IS) ha permitido subclasificar a estos pacientes en dos grupos: los que tienen pH normal e IS positivo (llamado *esófago hipersensible*) y los que tienen pH normal e IS negati-

vo (*considerados como los verdaderos casos de pirosis funcional*).
 Algunos estudios han demostrado que los pacientes con ERGE erosiva perciben menos de 5% de los episodios de reflujo ácido (definido convencionalmente como descenso del pH esofágico por debajo de 4).¹¹ Se desconoce si la percepción de los síntomas es diferente en las variantes de la ERNE y el papel que desempeñan los descensos en el pH de una o dos unidades, es decir a pH 5 y 6.

El objetivo de este estudio fue evaluar la percepción de los síntomas y su relación con descensos mínimos en el pH esofágico en los pacientes con ERGE erosiva y ERNE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron a todos los pacientes que acudieron de forma consecutiva para la realización de pHmetría ambulatoria de 24 horas al Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en el periodo comprendido entre el 1 de marzo y el 31 de junio de 2003. Todos los pacientes fueron referidos por la presencia de síntomas típicos de ERGE como pirosis, regurgitación o dolor torácico no cardíaco. A los sujetos se les invitó a participar libremente y los que estuvieron de acuerdo firmaron un consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes con: uso de antiinflamatorios no esteroideos, úlcera gástrica o péptica, antecedente de cirugía del hiato esofágico, escleroderma o cualquier otra condición médica que impidiera la evaluación y realización del estudio.

Todos los pacientes tuvieron una endoscopia del tubo digestivo superior realizada en las últimas ocho semanas. Los pacientes que no tuvieron evidencia endoscópica de esofagitis se consideraron con ERNE, mientras los que tuvieron esofagitis grado 1 o mayor en la clasificación de Los Ángeles con ERGE erosiva. No se incluyeron pacientes con el diagnóstico de esófago de Barrett.

En todos los casos se realizó una pHmetría ambulatoria de 24 horas. Todos los pacientes suspendieron medicamentos como inhibidores de bomba de protones, bloqueadores de los receptores H2 y antiácidos siete días antes del estudio. Después de una noche de ayuno, se localizó el esfínter esofágico inferior (EEI) con manometría y se introdujo por vía nasal un catéter de pH que se colocó a 5 cm por arriba del EII. El catéter había sido calibrado con soluciones estándares a pH 1 y pH 7. Una vez introducido el catéter se conectó a una grabadora digital portátil (Digitrapper MK III, Medtronic; Minneapolis, MN, USA) y se instruyó al paciente para que registrara el momento de sus síntomas (pirosis), los alimentos y el decúbito supino. Durante el estudio se recomendó a los pacientes mantenerse en su dieta habitual y realizar sus actividades cotidianas. Los episodios de reflujo ácido se definieron cuando hubo un descenso en el pH esofágico por debajo de 4. La pHmetría se consideró como anormal cuando el porcentaje de tiempo total con pH < de 4 fue mayor a 4.2%.¹² El análisis de los datos grabados se realizó utilizando un software (Medtronic, Minneapolis MN). El índice de síntomas (IS) se calculó como el porcentaje de síntomas que ocurrieron durante los episodios de reflujo ácido (pH < 4); se consideró positivo si la correlación de síntomas y episodios de reflujo fue \geq a 50% (IS% = [# de episodios de pirosis a pH < 4/# total de episodios de pirosis] x 100). Además, se estimó el IS a pH 5 y pH 6. De acuerdo con los resultados de la pHmetría los pacientes se clasificaron como pacientes con ERNE pH anormal, ERNE pH normal IS (+) y ERNE pH normal IS (-).

Análisis estadístico. Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para la descripción de las variables nominales. De acuerdo con su distribución utilizamos medias y desviación estándar, o medianas y rangos para las variables continuas. Para la comparación entre dos variables continuas utilizamos la *t* de Student; para las diferencias en más de dos grupos utilizamos el análisis de la varianza (ANOVA) con corrección de Bonferroni. La comparación entre proporciones se realizó utilizando la prueba de la χ^2 . Se estableció significancia estadística cuando la *p* fue < de 0.05

RESULTADOS

Se evaluaron 120 pacientes, 79 (66%) mujeres y 41 (34%) hombres con edad promedio de 47.8 ± 13 (rango de 21 a 83 años) (*Cuadro 1*). Ochenta y tres pacientes tuvieron (69%) ERNE y 37 esofagitis erosiva (31%). Ciento ocho pacientes (90%) tuvieron síntomas durante la realización de la pHmetría: 88% de los pacientes con ERNE (73/83) y 97% de los pacientes con esofagitis erosiva (36/37, *p* = 0.05). La proporción de pacientes con reflujo patológico y fisiológico se muestra en la *figura 1*.

Los pacientes con ERGE erosiva tuvieron un mayor número de episodios de reflujo ácido; sin embargo, el porcentaje de percepción de estos episodios de reflujo fue igual en ambos grupos (*p* = 0.10) (*Figura 2*). Los pacientes con ERGE erosiva tuvieron significativamente mayor número de síntomas asociados a reflujo que los pacientes con ERNE (70 vs. 25%, *p* = 0.000). Dicha diferencia se mantuvo cuando se analizó el IS a pH 5 y 6 (*Cuadro 2*). El promedio del IS calculado a pH 4, 5 y 6 fue mayor en los pacientes con ERGE erosiva que en los pacientes con ERNE. En ambos grupos se encontró un incremento significativo en los promedios del IS a pH de 6 comparado con el IS a pH 5 y 4 (*Figura 3*).

De los pacientes con ERNE, 27 (33%) tuvieron exposición anormal al ácido y 56 (67%) tuvieron una pHmetría normal. De éstos, nueve (16%) tuvieron pHmetría

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE ERNE

| | pH anormal | pH normal IS (+) | pH normal IS (-) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| n = | 27 | 9 | 47 |
| Género (M : F) | 8:19 | 4:5 | 16:31 |
| Edad (media \pm DE) | 42 \pm 11 (21-66) | 56 \pm 11 (39-73) | 48 \pm 12 (23-78) |

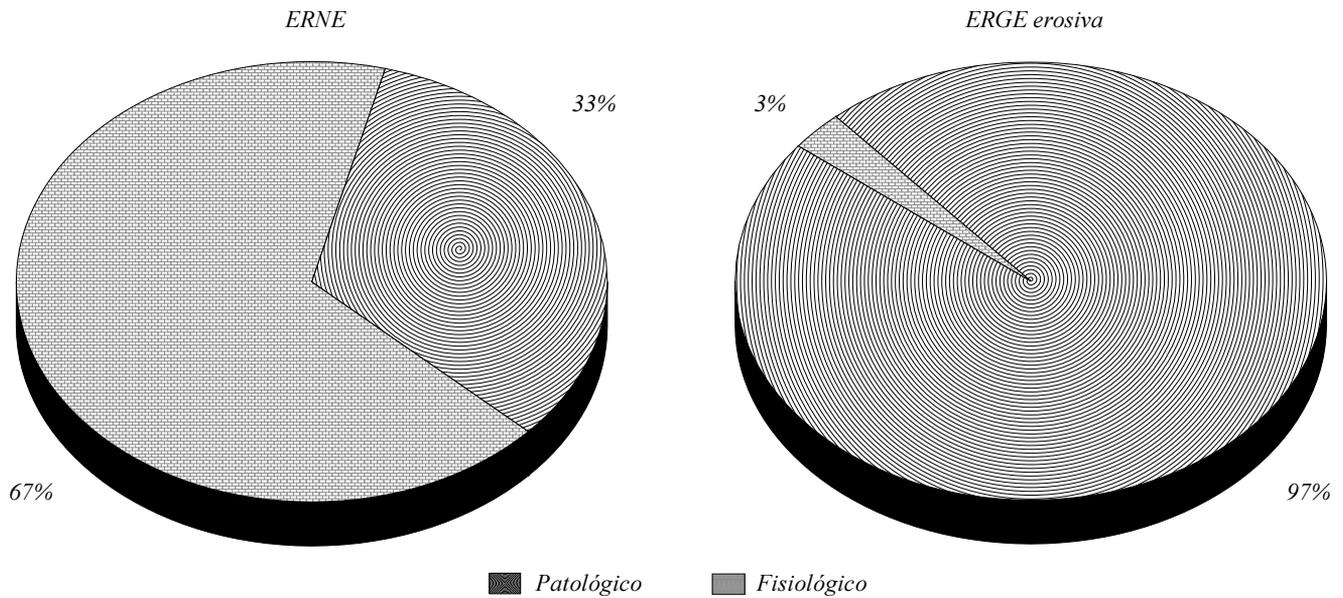
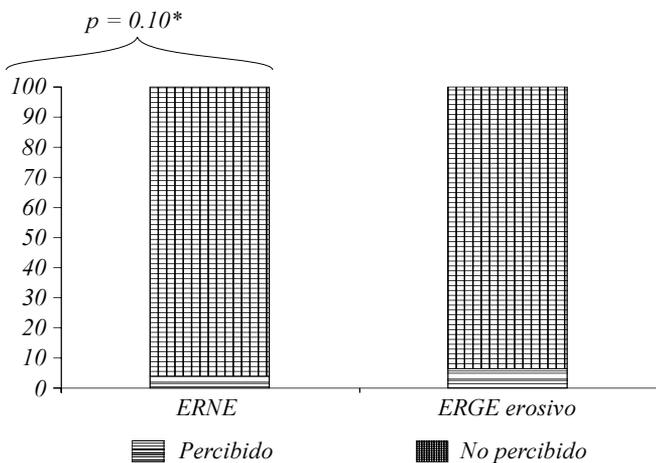


Figura 1. Proporción de pacientes con reflujo patológico y fisiológico.

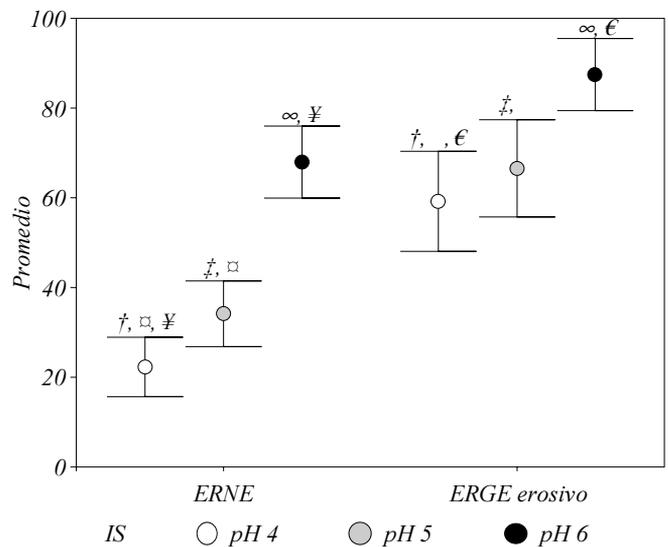


* Prueba t de Student

Figura 2. Porcentaje de percepción sintomática de los episodios de reflujo.

normal con IS (+) y los 47 restantes (83%) tuvieron pHmetría normal con IS (-). Las características sociodemográficas de estos grupos se muestran en el cuadro 1.

Los pacientes con ERNE y pH anormal y aquellos con pH normal e IS (+) tuvieron una mayor frecuencia de síntomas durante el estudio, aunque esta diferencia no fue significativa. El promedio de episodios de reflujo ácido fue significativamente menor en los pacientes con pH normal, independientemente del IS, que en los pacientes con ERNE y pH anormal. Los sujetos con pH normal IS (-) tuvieron una menor percepción de los episodios de reflujo (Cuadro 3).



†, ‡: Prueba de t de Student para muestras independientes (ERNE vs. ERGE erosiva a descensos de pH 4, 5 y 6, $p < 0.001$ en las tres comparaciones).
 □, §, €: Prueba t de Student pareadas: □: ERNE pH 4 vs. pH 5, $p = 0.001$;
 †: ERNE pH 4 vs. pH 6, $p = 0.001$; §: ERGE erosiva pH 4 vs. pH 5, $p = 0.003$; €: ERGE erosiva pH 4 vs. pH 6, $p = 0.001$.

Figura 3. Promedio del IS en pacientes con ERGE erosiva y ERNE con los cambios en el pH esofágico.

El promedio del IS a pH 4, 5 y 6 fue menor en los pacientes con pH normal IS (-), mientras que los pacientes pH normal IS (+) presentaron los promedios más elevados (Figura 4). En los tres grupos se encontró un incremento significativo en los promedios de IS a pH de 6 comparado con IS a pH 5 y 4. Dos (4%) de los pacientes

CUADRO 2
 FRECUENCIA DE SÍNTOMAS, IS (+), Y PERCEPCIÓN
 DE EPISODIOS DE REFLUJO ÁCIDO EN LOS PACIENTES CON ERNE Y ERGE EROSIVA

| | ERNE n (%) | Erosiva n (%) | p |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------|-----------|
| • Pacientes con síntomas durante el estudio. n (%) | 72/83 (87%) | 36/37 (97%) | 0.10* |
| • Episodios de reflujo (mediana, rango). | 69 (0-440) | 184 (38-1679) | 0.001† |
| • Percepción sintomática de episodios de reflujo (%). (mediana, rango) | 1.02 (0-46) | 3.4 (0-68) | 0.10† |
| • IS (+) | | | |
| • pH 4 n (%) | 21 (25%) | 26 (70%) | < 0.0001* |
| • pH 5 n (%) | 27 (36%) | 26 (70%) | < 0.0001* |
| • pH 6 n (%) | 64 (77%) | 35 (96%) | 0.02* |

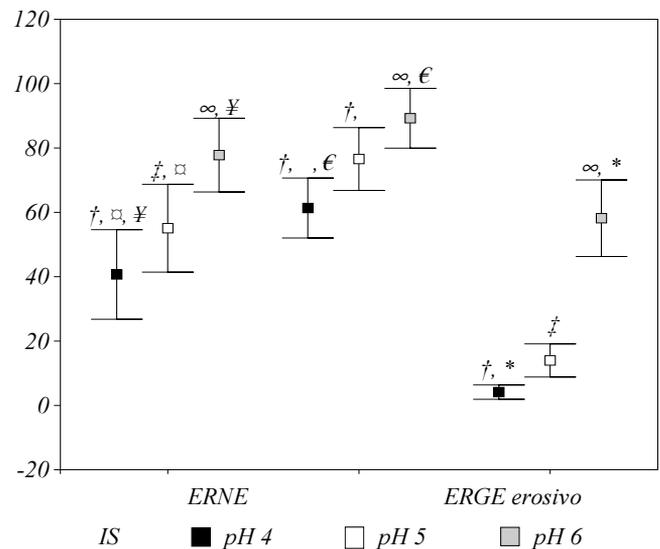
* Prueba de χ^2 , † prueba t de Student

con pH normal IS (-) tuvieron IS (+) cuando se realizó el análisis a pH 5 y 32 (68%) de estos pacientes tuvieron IS (+) cuando se analizaron a pH 6.

Los pacientes con ERNE y pH anormal tuvieron promedios y características muy similares a los pacientes con ERGE erosiva (Cuadro 4).

DISCUSIÓN

Investigaciones recientes han demostrado que existen diversas variedades clínicas de la ERGE con una historia natural, exposición esofágica al ácido y respuesta al tratamiento médico diferentes. Se ha estimado que la ERNE es la variedad más común y ocurre en 70% de los pacientes con síntomas de ERGE.² Aunque el grado de exposición esofágica al ácido es menor en los pacientes con ERNE que en aquellos con enfermedad erosiva y esófago de Barrett, su respuesta al tratamiento con los inhibidores de la bomba de protones es menor.^{4,8} Este fenómeno pudiera tener una explicación en el grado de percepción de los síntomas a los cambios del pH intraesofágico. En nuestra serie se estudió el efecto de los cambios en el pH esofágico en pacientes con ERNE y ERGE erosiva. La proporción de nuestros pacientes se distribuyó de acuerdo con la prevalencia de las variedades clínicas de la ERGE, incluyéndose 69% de pacientes con la variante no erosiva. Encontramos que más de 90% de los pacientes con ERGE erosiva tuvieron pHmetría patológica, en contraste con sólo 67% de los pacientes con ERNE, condición que no difiere de lo informado por Martínez y cols.¹¹ en un grupo similar de enfermos. Asimismo, nuestros resultados confirman el hecho de que la minoría de los episodios de reflujo (< 5%) son percibidos con síntomas.



†, ‡: Prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni comparación entre los tres grupos, $p = 0.001$.

§, ¶, €, †: Prueba t de Student pareadas: § ERNE pH anormal pH 4 vs. pH 5, $p = 0.000$; ¶ ERNE pH anormal pH 4 vs. pH 6, $p = 0.008$; € pH normal IS (+) pH 4 vs. pH 5, $p = 0.013$; † pH normal IS (+) pH 4 vs. pH 6, $p = 0.004$; ‡ pH normal IS (-) pH 4 vs. pH 5, $p = 0.01$; * pH normal IS (-) pH 4 vs. pH 6, $p = 0.000$.

Figura 4. Promedio del IS en las variantes de la ERNE con los cambios en el pH esofágico.

Los factores que determinan la percepción de estímulos a nivel esofágico, como el ácido, continúan siendo desconocidos. Esto pudiera depender de la cantidad, la duración o la concentración de hidrogeniones en la mucosa esofágica.⁴ Algunos autores han conjeturado que la percepción esofágica puede estar influenciada por factores tales como la ansiedad, depresión o el estrés, de tal manera que estímulos mínimos en el esófago desencadenan

CUADRO 3
 FRECUENCIA DE SÍNTOMAS IS (+) Y PERCEPCIÓN DE EPISODIOS
 DE REFLUJO ÁCIDO EN LOS PACIENTES CON LAS VARIANTES DE LA ERNE

| | pH anormal | ERNE pH normal IS (+) | pH normal IS (-) | p |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------|-------|
| • Pacientes con síntomas durante el estudio. n (%) | 26/27(96%) | 9/9 (100%) | 38/47 (80%) | 0.07* |
| • Episodios de reflujo. (mediana, rango) (44-440) | 131 (11-114) | 51 (0-285) | 48 0.001† | |
| • Percepción sintomática de episodios de reflujo (%) (mediana, rango) | 2.4 (0-47) | 4.3 (0-26) | .98 (0-14) | 0.03† |
| • IS (+) | | | | |
| • pH 4 n (%) | 12 (44%) | 9 (100%) | 0 (0%) | 0.00* |
| • pH 5 n (%) | 16 (59%) | 9 (100%) | 2 (4%) | 0.00* |
| • pH 6 n (%) | 23 (85%) | 9 (100%) | 32 (68%) | 0.00* |

* Prueba de χ^2 , † Prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni.

CUADRO 4
 COMPARACIÓN DE SÍNTOMAS, IS Y PERCEPCIÓN DE SÍNTOMAS EN PACIENTES CON ERGE EROSIVA Y ERNE PH (+)

| | ERNE pH (+) | Erosiva | p |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|--------|
| • Pacientes con síntomas durante el estudio. n (%). | 26 / 27 (96%) | 36 / 37 (97%) | 0.81* |
| • Episodios de reflujo. (mediana, rango) | 131 (44-440) | 184 (38-1679) | 0.06† |
| • Percepción sintomática de episodios de reflujo (%) (mediana, rango) | 2.4 (0-47) | 3.4 (0-68) | 0.8† |
| • IS (+) | | | |
| • pH 4 n (%) | 12 (44%) | 26 (70%) | 0.04* |
| • pH 5 n (%) | 16 (59%) | 26 (70%) | 0.042* |
| • pH 6 n (%) | 23 (85%) | 35 (96%) | 0.23* |

* Prueba de χ^2 , † prueba t de Student.

denen dolor.¹³⁻¹⁵ Otros factores como la ingesta de alimentos irritantes y grasas pueden intensificar la percepción del ácido.¹⁶

Aunque no hubo diferencias, los pacientes con ERGE erosiva tuvieron una percepción del reflujo ácido ligeramente mayor que los pacientes con ERNE, por lo que parece ser que a mayor exposición de ácido mayor probabilidad de percepción. Además, dentro del grupo de pacientes con ERNE con pHmetría anormal la pirosis está asociada a los episodios de reflujo con una frecuencia significativamente mayor que en aquellos con pHmetría normal y la percepción sintomática es similar a la de los pacientes con ERGE erosiva. Probablemente en estos pacientes el mecanismo fisiopatológico es el mismo que en los pacientes con ERGE erosiva, pero las lesiones en la mucosa esofágica no son aparentes durante

la realización de una endoscopia convencional. Recientemente se ha descrito que la realización de endoscopia de magnificación en pacientes con ERNE muestra lesiones de “cambios mínimos” en la porción distal del cuerpo esofágico.² Aún más, el análisis histológico con microscopia electrónica de las biopsias esofágicas de estos pacientes revela alteraciones microscópicas que pueden relacionarse a la exposición del ácido, tales como la pérdida de las uniones estrechas entre las células epiteliales.^{1,2}

El hallazgo más significativo de nuestro estudio fue el cambio en la positividad del IS cuando éste se calcula a pH esofágico > 4. Cuatro por ciento de los pacientes con pHmetría normal e IS (-) tuvieron un IS (+) cuando se calculó a pH de 5 y 68% cuando el IS se determinó a pH 6. Esto sugiere que los pacientes con pirosis y pH-

metría normal tienen una quimiosensibilización o hipersensibilidad mayor al ácido por lo que los descensos en tan sólo 1 o 2 unidades de pH son suficientes para causar síntomas. Asimismo, de confirmarse este fenómeno en otros estudios con un mayor número de pacientes, podría obligar a cambiar el criterio del umbral para definir el IS.

CONCLUSIONES

La mayoría de los episodios de reflujo ácido no son percibidos con síntomas y este fenómeno es independiente de la variedad erosiva o no erosiva de la ERGE. Los pacientes con esofagitis erosiva tienen significativamente una mayor exposición esofágica al ácido que los pacientes con ERNE. Los descensos mínimos en el pH esofágico (1 o 2 unidades de pH) aumenta el índice de síntomas en pacientes con ERGE, especialmente en aquellos con exposición esofágica al ácido normal.

REFERENCIAS

1. Fass R, Ofman JJ. Gastroesophageal reflux disease-should we adopt a new conceptual framework? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1901-9.
2. Fass R, Fennerty MB, Vakil N. Nonerosive reflux disease-current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 303-14.
3. Johansson KE, Ask P, Boeryd B, et al. Oesophagitis, signs of reflux, and gastric acid secretion in patients with symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 837-47.
4. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptoms patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-45.
5. Spechler SJ. Epidemiology and natural history of gastro-oesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Digestion* 1992; 51(Suppl. 1): 24-9.
6. 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.
7. Jones RH, Hungin ADS, Phillips J, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care Europe: clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995; 1: 149-54.
8. Bate CM, Griffin SM, Keeling PW, et al. Reflux symptoms relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 547-55.
9. Shi G, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, et al. Reflux related symptoms in patients with normal oesophageal exposure to acid. *Gut* 1995; 37: 457-64.
10. Drossman D, Corazziari R, Talley NJ, et al. And the Rome II Multinational Working Teams. Rome II. The functional esophageal disorders. In: Drossman DA, ed. Rome II, 2nd edition. Lawrence, All Press; 2000.
11. Martinez SD, Malagon IB, Garewal H, et al. Non-erosive reflux disease (NERD)- Its really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD)? *Gastroenterology* 2001; 120(Suppl. 1): 2163 (abstract).
12. Weiner GJ, Morgan TM, Cooper JB, et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring, reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1127-33.
13. 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: 4-12.
14. Mayer EA. Spinal and supraspinal modulation of visceral sensation. *Gut* 2000; 47(Suppl. 4): 69-72.
15. Baker LH, Lieberman D, Oehlke M. Psychological distress in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1797-803.
16. Meyer JH, Lembo A, Elashoff JD et al. Duodenal fat intensifies the perception of heartburn. *Gut* 2001; 49: 624-8.