

LONGITUD ESOFÁGICA: ESTUDIO PROSPECTIVO EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Dres. César Louis*, Dib Jacobo *, Ortiz Andrés **, Suarez Dorys **.

* Centro Médico Docente La Trinidad

** Hospital Jesús Yerena (Lidice)

RESUMEN

Objetivos: Correlacionar la longitud esofágica y de sus esfínteres, en pacientes adultos con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) con síntomas típicos y atípicos. **Métodos:** Se realizó estudio prospectivo, de corte transversal. Se incluyeron un total de 80 pacientes con diagnóstico clínico, endoscópico y/o pHmétrico de enfermedad por reflujo gastroesofágico referidos al Laboratorio de Motilidad Digestiva del Centro Médico Docente La Trinidad en 2006-7. Se seleccionaron dos grupos: El "A" de pacientes con ERGE y síntomas típicos y el "B" con ERGE y síntomas atípicos. Se les realizó manometría esofágica, determinándose: longitud total y cuerpo esofágico; longitud y presión de los esfínteres esofágicos y presencia de hernia hiatal. **Resultados:** Del total de pacientes (n=80) que se incluyeron, 58 (72,5%) en el grupo A y 22 (27,5%) en el grupo B. Se encontró un EES de menor longitud en los pacientes del grupo B comparado con el del grupo A con una longitud promedio de 1,91 cm vs 2,71 cm (p= 0,0003). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la longitud del EEI, longitud del cuerpo esofágico. En cuanto a la longitud total esofágica, se encontró que era más corta en el grupo B que en el A, [25,32 cm. vs. 27,34 cm. p= 0,01]. La presión del EEI del grupo B fue menor que la presión del mismo en el grupo A. **Conclusión:** La longitud del esófago total, del EES es menor en pacientes con ERGE y síntomas atípicos que en pacientes con síntomas típicos. Los pacientes con síntomas atípicos presentan una presión disminuida del EEI y una mayor frecuencia de hernia hiatal con respecto a los pacientes con ERGE y síntomas típicos.

Palabras Claves: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Longitud del Esófago, Síntomas Típicos, Síntomas Atípicos.

SUMMARY

Esophagus length: Prospective study in adult patients with gastroesophageal reflux disease.

Objective: To correlate the length of their esophageal sphincter and, in adult patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) with symptoms typical and atypical. **Methods:** We conducted prospective study, cross-sectional. We included a total of 80 patients with clinical diagnosis, endoscopic and / or pHmétrico de gastroesophageal reflux disease related to laboratory Motility Digestive Centro Médico Docente La Trinidad in 2006-7. Were selected two groups: The "A" and GERD patients with typical symptoms and the "B" with atypical symptoms and GERD. They were conducted esophageal manometry, determined: total length and esophageal body; pressure and length of the esophagus and sphincters presence of hiatal hernia. **Results:** Of the total patients (n = 80) that were included, 58 (72.5%) in group A and 22 (27.5%) in group B. There was a minor ESS length of patients in group B compared with Group A with an average length of 1.91 cm vs. 2.71 cm (p = 0.0003). No significant differences were found on the length ERA, esophageal body length. As for the total length esophageal, was found to be shorter in group B compared with A (25.32 cm. Vs. 27.34 cms. P = 0.01). The pressure of the ERA group B was lower than the same pressure in group A. **Conclusion:** The total length of the esophagus, the ESS is lower in patients with atypical symptoms and GERD in patients with typical symptoms. Patients with atypical symptoms have diminished pressure ERA and a higher frequency of hiatal hernia regarding patients with typical symptoms and GERD

Keywords: gastroesophageal reflux disease, length of the Esophagus, typical symptoms, atypical symptoms

LONGITUD ESOFÁGICA

Dr. Louis Cesar y col.

INTRODUCCIÓN

El reflujo de material del estómago al esófago no siempre resulta en enfermedad. En individuos sanos, se pueden presentar episodios de reflujo esporádicos, asintomáticos y que no causan lesiones esofágicas. Cuando el reflujo de material gástrico al esófago causa síntomas, daño tisular o ambas, la condición resultante se denomina Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)^[1].

La ERGE se caracteriza por ser muy prevalente, tener una expresión clínica muy heterogénea y ser crónica, así como su impacto negativo sobre la calidad de vida.

Las manifestaciones clínicas de la ERGE son muy diversas, por lo tanto las características del cuadro clínico (síntomas, lesiones, complicaciones), como las presentaciones (típica, atípica) son variadas.

La ERGE puede manifestarse de forma atípica (manifestaciones supraesofágicas o extraesofágicas), presentándose como un síndrome clínico que por sus características no parece tener origen en el esófago (dolor torácico, tos, laringitis, faringitis, asma, carraspeo), donde su patogénesis depende de varios factores como son la barrera antirreflujo, factores gástricos, aclaramiento esofágico, resistencia de la mucosa esofágica y regeneración epitelial.

Se estima que aproximadamente un 25% de la población en los EEUU actualmente presentan uno o más episodios de reflujo a la semana^[2]. La ERGE afecta actualmente a millones de americanos^[3]. Afecta 4-10% de la población general. Se presenta en todos los grupos etarios. La prevalencia de pirosis, regurgitación o ambas es de 10-48%. Un 15% de la población padece de pirosis por lo menos una vez por semana. Se ha observado una mayor incidencia de pirosis diaria en embarazadas (48-79%). Se han descrito diferencias demográficas, siendo la población oriental la menos susceptible de presentar síntomas de reflujo^[4].

Se ha descrito la correlación del tamaño del esófago intraabdominal (ecográficamente) en neonatos e infantes, así como la presión baja del esfínter esofágico inferior (EEI) como la causa fisiopatológica de la ERGE^[5]. Más recientemente se ha relacionado la longitud axial de la hernia hiatal en pacientes con enfermedad por reflujo no erosiva^[6]. No se ha descrito hasta la fecha la relación de la longitud del esófago con la presencia de síntomas esofágicos o extraesofágicos en la ERGE. En vista de ello planteamos realizar un estudio prospectivo y transversal para determinar la relación entre la ERGE y la longitud del esófago.

PACIENTES, MATERIALES Y METODOLOGÍA EMPLEADA

Se realiza un estudio prospectivo, transversal, analítico para evaluar y correlacionar la relación entre la longitud del esófago y la presencia de síntomas extraesofágicos y esofágicos en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se incluyeron en el estudio los pacientes con diagnóstico clínico, endoscópico y/o pHmétrico de ERGE referidos al Laboratorio de Motilidad Digestiva, del Servicio de Gastroenterología del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT), entre los años 2006-2007 para estudios de funcionalismo esofágico (manometría esofágica).

Posteriormente se seleccionaron dos grupos a comparar: un grupo de pacientes con ERGE y síntomas típicos (pirosis y regurgitación) y otro con ERGE y síntomas atípicos (tos, asma, laringitis, dolor torácico no cardíaco). Como grupo control para ambas poblaciones a estudiar, se utilizaron los valores normales del equipo Marca Sandhill Scientific, modelo Insight Manometry System S98-0190, con un software BioView Análisis 2.0, extrapolándolos a la población en estudio.

Se les realizó manometría esofágica (previo consentimiento por escrito) a todos los pacientes de ambos grupos con un equipo Marca Sandhill Scien-

tific, modelo Insight Manometry System S98-0190, con un software BioView Análisis 2.0 determinando la longitud del cuerpo esofágico, la longitud, porción intraabdominal, la presión del Esfínter Esofágico Inferior (EEI), la longitud y presión del Esfínter Esofágico Superior (EES) y la longitud global del esófago.

El análisis de los datos y la elaboración de informes escritos con el diagnóstico manométrico de cada paciente fue realizado por un gastroenterólogo entrenado para la realización de manometría esofágica, luego es recopilada la información obtenida en una base de datos informática del Laboratorio de Motilidad Digestiva del Servicio De Gastroenterología del CMDLT

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad, referidos al Laboratorio de Motilidad Digestiva del Servicio de Gastroenterología del CMDLT previa explicación y consentimiento informado por escrito, acerca de su participación en el estudio.
- Diagnóstico de ERGE mediante clínica, EDS, pHmetría esofágica.

Criterios de exclusión:

- Mujeres embarazadas o en lactancia.
- Presencia de comorbilidades serias (ASA III o más)
- Inhabilidad para realizar el estudio o negación a dar consentimiento por parte del paciente.
- Ingesta de inhibidores de la bomba de protones 5 o 7 días antes o antagonistas de los receptores H2 en los 2 días previos a estudio y antiácidos el día anterior.
- Con antecedentes de cirugía abdominal o esofágica.
- Pacientes con complicaciones de la ERGE: estenosis esofágica y Esófago de Barrett.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis de la data se realizó utilizando el programa GraphPad Software Quick Calcs online Calculators For Scientists en <http://graphpad.com/quickcalcs/index.cfm>. Se utilizó además el programa Excel XP para la tabulación de los datos y construcción de gráficas. La comparación de variables continuas se realizó con la prueba de chi cuadrado. La comparación de ambos grupos de variables se realizó con la determinación de la desviación Standard y el intervalo de confianza con un nivel de significancia de 95%. El cálculo de la P se realizó con la T Student y se tomó una P estadísticamente significativa menor de 0,05. Se presentaron los datos graficados en base al cálculo de las frecuencias relativas de cada dato para los distintos grupos.

RESULTADOS:

Un total de 80 pacientes se incluyeron en el estudio, 58 (72,5%) en el grupo de pacientes con ERGE y síntomas típicos y 22 (27,5%) en el grupo de pacientes con ERGE y síntomas atípicos. Del grupo con síntomas típicos, 32 (55,17%) son masculinos y 26 (44,83%) son femeninas, con una edad promedio de 46,28 años (DS 13,9 y un IC 95%: 42,69 - 49,86) y un rango de edad de 20 - 76 años. En cuanto al grupo de pacientes con ERGE y síntomas atípicos 11 (50%) son masculinos y 11 (50%) son femeninas, con una edad promedio de 45,64 años (DS 18,47 y un IC 95%: 37,92 - 53,36) y un rango de edad de 17 - 81 años.

Se encontró un EES de menor longitud en los pacientes con ERGE y síntomas atípicos comparado con el del grupo de pacientes con ERGE y síntomas típicos con una longitud promedio de 2,71 cm (DS= 0,79; IC 95% 2,51 - 2,91) vs 1,91 cms (DS: 0,92; IC 95% 1,53 - 2,29) respectivamente con una P= 0,0003 (t=3,84; ES=0,21).

Medida del EES

Fuente: Consulta de Motilidad CMDT 2006 - 2007

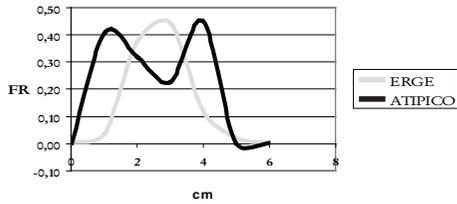


Gráfico N° 1: Comparación de la medida del EES entre pacientes del grupo de síntomas típicos y atípicos del Laboratorio de Motilidad Digestiva del CMDT 2006 - 2007

En cuanto al EEI no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos: con una longitud promedio de 2,47 cm (DS= 1,14; IC 95%= 2,18 - 2,71) para el grupo de ERGE y síntomas típicos comparados con 2,23 cm. (DS= 2,23; IC 95%= 1,73 - 2,73) del grupo de pacientes con ERGE y síntomas atípicos, con un valor de $P= 0,43$ (I= 3,84; ES= 2,08).

Medida del EEI

Fuente: Consulta de Motilidad CMDT 2006 - 2007

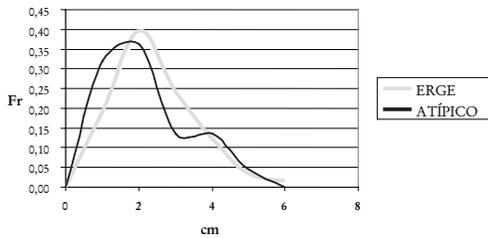


Gráfico N° 2: Comparación de la medida del Esfinter Esofágico Inferior entre pacientes del grupo de síntomas típicos y atípicos del Laboratorio de Motilidad Digestiva del CMDT 2006 - 2007

La longitud del cuerpo esofágico de los pacientes con ERGE y síntomas típicos no mostró diferencias estadísticas significativas con respecto a la longitud del cuerpo esofágico del grupo de pacientes con ERGE y síntomas atípicos: 22,28 cms. vs. 21,18 cms. respectivamente (DV= 2,53 y 2,13 respectivamente y IC 95%= 21,63 - 22,93 y 20,29 - 22,07 respectivamente) con un valor de $P= 0,076$ (I= 1,79; ES= 0,60).

Fuente: Consulta de Motilidad CMDT 2006 - 2007

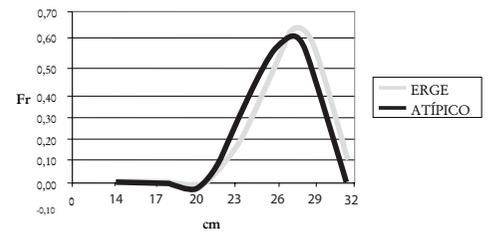


Gráfico N° 3: Comparación de la medida del Cuerpo Esofágico entre pacientes del grupo de síntomas típicos y atípicos del Laboratorio de Motilidad Digestiva del CMDT 2006 - 2007

En cambio, al comparar la medida de esfago total, incluyendo ambos esfínteres, se

encontró una diferencia significativa entre ambos grupos, siendo más corto el esfago en el grupo de pacientes con síntomas atípicos que el de los pacientes con síntomas típicos, con una medida promedio de 25,32 cm. (DS= 3,14; IC 95%= 24,01 - 26,63) vs. 27,34 cms. (DS= 3,31; IC 95%= 26,49 - 28,19) respectivamente ($P= 0,01$; I= 2,47; ES= 0,81).

Fuente: Consulta de Motilidad CMDT 2006 - 2007

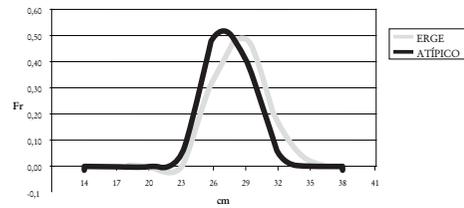


Gráfico N° 4: Comparación de la medida del Esfago entre pacientes del grupo de síntomas típicos y atípicos del Laboratorio de Motilidad Digestiva del CMDT 2006 - 2007

La presión del EEI del grupo de pacientes con ERGE y síntomas atípicos fue considerablemente menor que la presión del mismo en el grupo de pacientes con ERGE y síntomas típicos, con medidas promedio de 12,99 mmHg (DV= 3,14; IC 95%= 8,94 - 17,04) en el grupo de pacientes con síntomas atípicos en comparación con 18,59 mmHg (DV= 9,32; IC 95%= 16,19 - 20,99) en el grupo de pacientes con síntomas típicos con una $P= 0,01$ (I= 2,54; ES= 2,35).

Fuente: Consulta de Motilidad CMDT 2006 - 2007

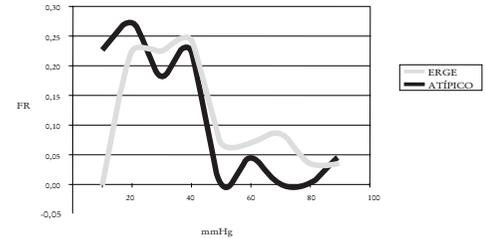


Gráfico N° 5: Comparación de la medida de la presión del EEI entre pacientes del grupo de síntomas típicos y atípicos del Laboratorio de Motilidad del CMDT 2006 - 2007

Comparando la presencia de hernia hiatal en los dos grupos se obtuvo un X² (chi cuadrado) de 5,09 y llevándolo a la tabla da una significancia $p < 0,025$. Es decir que los pacientes con síntomas extraesofágicos tienen más hernia hiatal que los pacientes con síntomas esofágicos.

DISCUSIÓN

La patogénesis de la ERGE es considerada hoy en día multifactorial, originándose del desbalance entre los factores protectores de la mucosa esofágica y los agentes agresores de la misma. Además se ha descrito una mucosa hipersensible a estímulos que no producirían síntomas en pacientes normales.

En este estudio, original en su concepción, describimos la correlación entre la longitud del esfago y los síntomas extraesofágicos en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, comparado con pacientes con ERGE y síntomas típicos.

Históricamente se han planteado dos teorías para explicar la presencia de síntomas atípicos en pacientes con ERGE; una plantea que el reflujo proximal a la hipó/oro/rino faringe con o sin microaspiración es la causa de los mismos. Otra plantea que la presencia de receptores en el esfago distal, mediados por el nervio vago, generan al ser estimulados, un reflejo denominado esfago-bronquial ó esfago laringeo, responsable por los síntomas extraesofágicos. Nosotros pudimos determinar que el EES es de menor longitud en los pacientes con ERGE y síntomas atípicos comparados con el grupo de pacientes con ERGE y síntomas típicos, pudiendo estar esto consonante con la primera teoría.

Por otro lado, el rol de EEI en la génesis de la ERGE está bien descrito. El mismo funciona como una barrera que impide el reflujo del material gástrico al esfago. Un EEI corto e hipotensivo^{18,19} y con una porción intraabdominal poco expuesta a la presión positiva, que lo ayuda mantener cerrado^{20,21}, son características que contribuyen en la aparición de la ERGE. En cuanto a nuestros resultados, en la medición de la longitud del EEI no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos estudiados.

En nuestro estudio, encontramos que el cuerpo esofágico fue más corto en el grupo de pacientes con ERGE y síntomas atípicos que el de los pacientes con síntomas típicos, a pesar de no ser estadísticamente significativo. Esto podría contribuir a la presencia de síntomas extraesofágicos por el menor recorrido del contenido gástrico en éstos pacientes.

Al comparar la medida de esfago total, incluyendo ambos esfínteres, hubo una diferencia significativa entre ambos grupos, siendo de menor tamaño el esfago de los pacientes con ERGE y síntomas atípicos que el de los pacientes con ERGE y síntomas típicos.

Se ha descrito una correlación entre la presencia de hernia hiatal y la severidad del ERGE, asociando la presencia de una hernia hiatal corta (< 3 cms.) con enfermedad gastroesofágica no erosiva y una hernia hiatal con una longitud axial > 3 cm. con esofagitis erosiva y esfago de Barrett²². Comparando la presencia de hernia hiatal en los dos grupos pudimos concluir que los pacientes con síntomas extraesofágicos tienen más hernia hiatal que los de síntomas esofágicos. Además, todas las hernias en nuestro estudio fueron cortas.

En años recientes, una serie de avances en neurofisiología aplicada, han abierto un nuevo camino para la investigación. Nuevos estudios han planteado que eventos intraesofágicos, con o sin lesión mucosa, podrían inducir cambios en la función neuronal nociceptiva de la vía espinal, estimulando la corteza cerebral. Estos estímulos repetidos sobre la corteza, podrían inducir una sensibilización a central en diferentes niveles, contribuyendo a la sintomatología de la enfermedad de reflujo no erosiva. Estas observaciones sugieren que la exposición a ácido prolongada con o sin lesión mucosa, podría resultar en una hipersensibilización local (esofágica) y central (cortical) causando un desareglo global que se manifestaría como un fenómeno síndrome²³.

Los síntomas atípicos de la ERGE clásicamente se han explicado por la presencia de micro-aspiración recurrente intermitente del contenido gástrico y por medio de un reflejo neural vagalmente mediado²⁴. La presencia de esfagos de menor longitud en éstos pacientes y un EES también de menor longitud, podrían estar en relación con la sobre exposición de contenido gástrico al tercio superior del esfago y estructuras adyacentes, originando cambios en la vía nociceptiva aferentes vagales y en las áreas de percepción corticales de éstos pacientes. Todo esto conllevaría a una percepción y/o respuesta extraesofágica exacerbada ante estímulos comunes. Los hallazgos aquí descritos, abren un nuevo camino de investigación enfocado al papel de la longitud axial del EES y la longitud del esfago en la patogénesis de los síntomas extraesofágicos en pacientes con ERGE.

CONCLUSIÓN:

Los resultados del presente estudio demuestran que la longitud total del esfago y del esfinter esofágico superior es menor en pacientes con ERGE y síntomas extraesofágicos que en pacientes con ERGE y síntomas típicos. También podemos concluir que en los pacientes con síntomas atípicos presentan una presión disminuida del EEI y una mayor frecuencia de hernia hiatal con respecto a los pacientes con ERGE y síntomas típicos. En base a éstos resultados podríamos recomendar la realización de trabajos enfocados a la longitud del cuerpo esofágico para determinar su importancia en la génesis de síntomas extraesofágicos en pacientes con ERGE. Además de la realización de trabajos para determinar los valores normales en la población general de la longitud del cuerpo esofágico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Scout L. Friedman in: Current Diagnosis & Treatment in Gastroenterology 2nd Edition McGraw-Hill/Appleton and Lange 2002:171-180
- ElSerag HB, Peterson NJ, Carter J et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004;126:1692-1699
- Sandler RS, Everhart JE, Danowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002;122:1500-1511
- Nahum MS, Misra UE. *Gastroenterología McGraw Hill*. 2005:267
- Jansson C, Nordentstet H, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveen K, Lagergren J. Relation between gastroesophageal reflux symptoms and socioeconomic factors: a population based study (The HUNT Study) *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;5(9):1029-34
- C. Komandou, M. Vekaki, G. Pitsoukakis, A. Anagnostou, P. Miraldis. Sonographic Measurement of the Abdominal Esophagus Length in Infancy: a diagnostic tool for gastroesophageal reflux.

- ARJ;183:801-807
- Li Yn, Du J, Zhang H, Yu Ch. Epidemiological investigation in outpatients with symptomatic gastroesophageal reflux from the Department of Medicine in Zhejiang Province, east China. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Jul 20;(Epub ahead of print).
- Ehsani MJ, Maleki I, Mohammadzadeh A. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Tehran, Iran. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 Sep;22(9):1419-22
- Kouzou, Hishikawa E, Watanabe Y, Inoue M, Sato T. Epidemiology of GERD in Japan. *Nippon Rinsho* 2007 May;65(5):791-4
- Irvin M, Modlin, Peter Malfertheiner, Richard H. Hunt, David Armstrong, Gerald Holtmann, Eamon M. Quigley, Stuart J. Spechler. GERD Evaluation. Time for a new paradigm? *J Clin Gastroenterol* 2007;41(3):237-239
- Kou WH, Kalloo AN. Reflux. Structures of the esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1998;8:273-281
- Doddé WJ, Dent J, Hagan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1982;307:1547-1552
- Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, et al. Differences in manometry and 24-H ambulatory pH-metry between patients with and without endoscopic and histologic esophagitis in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1893-1899
- Candias A, Smek G, Burdiles P, et al. Prevalence of Barrett's esophagus by endoscopy and histologic studies: a prospective evaluation of 306 control subjects and 376 patients with symptoms of gastroesophageal reflux. *Dis Esophagus* 2000;13:5-11
- Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985;313:857-859
- Drewitz DJ, Sampiner KE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a prospective study 170 patients followed 4.8 years. *Am J Surg* 1982;143:407
- Spechler SJ, Rabkin AH, Rubins HB, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus: an over-rated risk? *Gastroenterology* 1984;87:927-933
- Tom R. DeMeester. Evolving Concepts of reflux: the ups and downs of the LES. *Can J Gastroenterol* 2002;16(5):327-331
- Bonavina L, Evander A, De Meester TR, et al. Length of the distal esophageal sphincter and competence of the cardia. *Am J Surg* 1986;151:125-34
- De Meester TR, Wernly JA, Bryant GH, Little AG, Skinner DB. Clinical and in vitro analysis of gastroesophageal competence: a study of the principles of the antireflux surgery. *Am J Surg* 1979;137:39-46
- O'Zullivan CG, De Meester TR, Joelson BE, et al. Interaction of coxer esophageal sphincter in the abdomen as determinants of gastroesophageal competence. *Am J Surg* 1982;143:407
- Zammito G, De Meester TR, Schwizer W, Johansson KE, Cheng SC. The lower esophageal sphincter in the health and disease. *Am J Surg* 1988;115:104-111
- Boeckstans GE. Review article: the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Jul 15;26(2):149-60
- Savarino V, Savarino E, Parodi A, Dulbecco P. Functional heartburn and non erosive reflux disease. *Dig Dis* 2007;25(3):172-4
- Rubenstein JH, Najkov B, Korsnes S, Adlis SA, Shaw MJ, Weisman B, Inadomi JM, Saad R, Chey WD. Oesophageal hypersensitivity is associated with features of psychiatric disorders and the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 Aug 1;26(3):443-52
- Kamiya T, Adachi H, Joh T. Relationship between gastric motility and the pathophysiology of GERD. *Nippon Rinsho* 2007 May;65(5):836-9
- Eastwood and Canon. *Manual of Gastroenterology*. 2ed. Editorial Wilcox. 1994.
- Nabel OT, Forbes MF and Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: Incidence and precipitating factors. *Dig Dis Sci*. 21: 953, 1976.
- Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease. *Semin Gastrointest Dis*. Apr 1997;8(2):75-89.
- Savarino V, Savarino E, et al. Functional Heartburn and non-erosive reflux disease. *Dig Dis* 2007;25(3):172-178.
- Rey E, Elola-Olaso CM, Rodriguez Arteajo F, et al. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Sep;18(9):969-75.
- Sleisenger Fordtran. *Enfermedades Gastrointestinales y Hepáticas*. 2da edición. Vol 1. 2000. pp: 112-119.
- Ortiz-Olvera, NX, Gonzalez-Martinez M, et al. Causes of non-cardiac chest pain: multidisciplinary perspective. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007 April;72(2):92-9.
- Fass R, Achten SR, Harding S, et al. Review Article: supra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease and the role of night-time gastro-oesophageal. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004. Dec;20 Suppl 9:26-38.
- Fuchs KH, DeMeester TR, Albertucci M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery, Oct* 1987;102(4):575-80
- Tadotaka Yamada, David H. Alpes, et al. *Textbook of Gastroenterology*. 3era ed. Vol 1. pp: 702-713.
- Patti MG, Diener U, Tamburini A, Malena D, Way LW. Role of esophageal function test in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2001, Mar;46(3):597-602.
- Kouffman JA. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 10(suppl 53):1, 1991.
- P. Marco Fisichella Patti MD. *Gastroesophageal Reflux Disease*. emedicine, feb 2007.
- Spiros N. Sgouras, MD, PhD, Dimitrios Meakos, MD, Mihailos Rodias MD, Kostas Vasilopoulos, MD, Christos Karakostas MD, Evangelos Andrikopoulos MD, Gerassimos Stefanidis PhD, Apostolos Mantides PhD. Prevalence and Axial Length of Hiatus Hernia in Patients with Nonerosive Reflux Disease A Prospective Study. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:814-18
- Reza Shaker MD Gastroesophageal Reflux Disease Beyond Mucosal Injury. *J Clin Gastroenterol* 2007;41(2):S160-S162

Para cualquier información o separata contactar a él:

Dr. Luis Cesar

Correo: casarlouismd@gmail.com

Fecha de Recepción Sep. 2008 Fecha de Revisión Nov. 2008

Fecha de Aprobación May. 2009.