

Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

The pathogenesis of gastroesophageal reflux

Albis Hani de Ardila, MD.¹

RESUMEN

Los cambios que se han producido en los últimos 20 años por el mejor conocimiento de todo lo relacionado con el reflujo gastroesofágico han sido realmente innovadores. Esto se ha conseguido porque el desarrollo tecnológico ha puesto a nuestro servicio diferentes métodos diagnósticos que nos han permitido conocer en profundidad, no solo la fisiología de la unión gastroesofágica, sino también la del esófago. En este sentido, la introducción de tales métodos, hoy al alcance de cualquier hospital, como la manometría y pH-metría esofágica, y en otros casos un poco más sofisticados como la manometría de alta resolución, han permitido identificar con suma precisión el comportamiento de la presión del esfínter esofágico inferior, así como la verificación de la presencia de ácido en el esófago, coincidiendo con la disminución de la presión de dicho esfínter.

Es así como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es considerada como una enfermedad multifactorial; aunque el reflujo gastroesofágico es una condición fisiológica, en determinadas circunstancias puede hacerse patológico, ocasionando una de las afecciones digestivas por la cual los individuos se ven obligados a consultar no solo al especialista sino también al médico general.

El mejor entendimiento de las bases fisiopatológicas de una enfermedad hace que logremos un mejor acercamiento diagnóstico y terapéutico, razón por la cual se hace esta revisión.

Palabras clave

Motilidad, factores protectores, factores agresores, reflujo.

SUMMARY

The changes that have occurred in the last 20 years in the better understanding of everything associated with gastroesophageal reflux have been truly spectacular. This was achieved because the technological development has brought to our survey techniques that have enabled us to know very thoroughly, not only the physiology of the gastro-union, but also that of the esophagus. In this sense, the introduction of such methods now available to any hospital, such as esophageal manometry and pH, and in other cases a little more sophisticated like high-resolution manometry, have identified with great precision the behavior of the sphincter lower esophagus, as well as the finding of the presence of acid in the esophagus.

Thus the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease is considered a multifactorial disease, but gastroesophageal reflux is a physiological condition, in certain circumstances can become pathological, causing a digestive disorders in which individuals are forced to refer not only to the specialist but also to the general practitioner.

Better understanding of the physiology believe leads to better diagnostic and therapeutic approach, this is the reason for this revision.

Key words

Motility, protective factors, aggressor factors, Reflux.

Con este artículo continuamos con el “Programa de Educación Médica Continuada”, que ha sido puesto en marcha por el Comité Editorial y que cuenta con el respaldo de la Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Gastroenterología. En el portal de la Asociación www.gastrocol.org el lector encontrará un cuestionario de evaluación, con preguntas relacionadas directamente con el texto publicado.

¹Profesor titular Medicina Interna y Gastroenterología, Pontificia Universidad Javeriana. Hospital San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 04-03-09/ Fecha aceptado: 18-03-09

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una alteración muy común, pero su diagnóstico es aún impreciso y su patogénesis no está completamente aclarada.

La patogénesis de la ERGE es multifactorial y varios factores han sido aceptados en su fisiopatología, algunos de los cuales están bien documentados. Dentro de estos factores, algunos protectores y otros agresores se incluyen el material refluído (ácido, bilis pepsina); retardo del vaciamiento gástrico; mecanismos estructurales y fisiológicos antirreflujo a nivel de la unión gastroesofágica; relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI); mecanismos de depuración esofágica; irritantes ingeridos; sustancias que alteran ya sea la función motora gástrica, el esfínter esofágico inferior (EEI) o la motilidad esofágica; integridad de la mucosa y mecanismos de defensa; hipersensibilidad visceral y factores genéticos (figura 1).

Sin embargo, los más determinantes son el ácido gástrico, la integridad estructural, la función y la competencia del EEI, los mecanismos de defensa de la mucosa y los mecanismos sensitivos (1, 2).

MATERIAL REFLUIDO

El reflujo ácido es el principal agente irritante para el desarrollo y progresión de la ERGE; tal vez otros componentes como la bilis pueden contribuir al combinarse con ácido o por si mismos, pero esto logra estar determinado por la alteración de la competencia de la unión gastroesofágica y por disminución de la depuración esofágica que incrementa el tiempo de contacto de la mucosa con el material refluído.

Los agentes nocivos responsables de la lesión de la mucosa esofágica se originan tanto en el estómago como en el duodeno. El ácido clorhídrico y la pep-

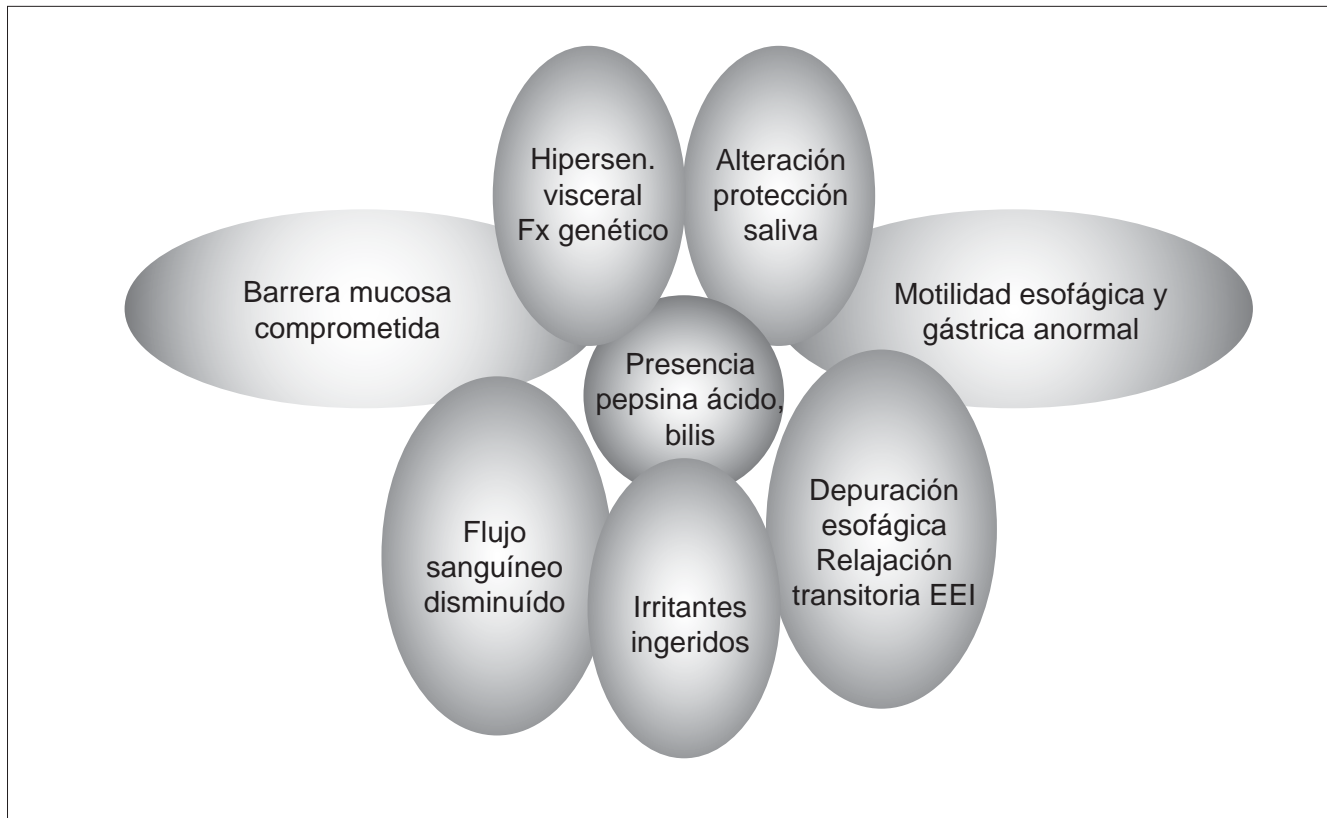


Figura 1. Patogénesis de la enfermedad por reflujo.

sina son los agentes gástricos más importantes que predisponen al desarrollo de síntomas esofágicos y lesión mucosa. Separar el papel de la pepsina y del ácido en la producción de esofagitis es difícil, pues el pH óptimo para la actividad enzimática de la pepsina es <3. Diferentes estudios muestran una correlación positiva en el grado de exposición anormal al ácido y pepsina y la severidad de la esofagitis.

El mecanismo de lesión mucosa del esófago por la pepsina y la tripsina está relacionado con las propiedades proteolíticas de esas enzimas. Cada uno de estos agentes causa el mayor daño a su óptimo rango de pH: pH 2 a 3 para pepsina y pH 5 a 8 para tripsina.

El mecanismo para el daño mucoso por el ácido clorhídrico es más complejo y depende de una gran serie de eventos, al igual que el mecanismo por el cual los ácidos biliares ocasionan lesión mucosa esofágica no es muy bien entendido; los estudios sugieren dos hipótesis: la primera es que los ácidos biliares lesionan las células mucosas por su capacidad detergente y de solubilización de los lípidos de la membrana mucosa. Y la segunda hipótesis y más favorable sugiere que los ácidos biliares atraviesan la mucosa porque su estado lipofílico ocasiona lesión intramucosa por desorganización de la estructura de la membrana o por interferir con la función celular (3, 4).

ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR

El reflujo gastroesofágico ocurre cuando la presión del EEI es más baja que la presión intragástrica, y se piensa que el reflujo ocurre libremente del estómago hacia el esófago (reflujo libre) o durante periodos de contracción abdominal (contracción de la pared abdominal que incrementa la presión intragástrica). La naturaleza de los cambios y función del EEI asociados con RGE anormal están bien descritos y en gran parte determinan los patrones, el momento y el grado de reflujo. La presión en reposo varía considerablemente a través del día e incluso los eventos fisiológicos normales y las actividades diarias influyen cuando la presión del EEI es más baja y se incrementa el potencial para el RGE. Algunos pacientes con ERGE tienen EEI débil, algunos tienen dia-

fragma crural débil y algunos tienen ambos débiles; sin embargo, en ERGE leve o moderada no erosiva la presión del diafragma crural y del EEI suelen ser normales, de hecho, algunos pacientes pueden tener EEI hipertenso. La incidencia de baja presión del EEI se incrementa con la severidad de la esofagitis (5, 6). Y la información hasta el momento indica que las relajaciones transitorias del EEI (RTEEI) y la baja presión del diafragma crural son el principal mecanismo de reflujo en sujetos normales y en pacientes con ERGE (7).

La presión intraluminal a nivel de la unión gastroesofágica es una medida de la fuerza de la barrera antirreflujo, en la que dos estructuras anatómicas influyen: el EEI y el diafragma crural. La presión intraluminal de la unión gastroesofágica determina la fuerza de la barrera antirreflujo y el gradiente de presión entre el esófago y el estómago es el responsable de manejar la fuerza para el reflujo gastroesofágico. Basados en esto, el mecanismo antirreflujo tiene al menos dos mecanismos esfinterianos: el esfínter muscular intrínseco (EEI) y el diafragma que funciona como un esfínter externo, e intuitivamente nos obliga a pensar que la debilidad de alguno de ellos causa reflujo gastroesofágico y la presencia de hernia hiatal impacta de manera desfavorable el mecanismo de estos esfínteres. Es posible que la baja presión del EEI sea debida a falla miogénica o neurogénica primaria del músculo del EEI pero también es posible que sea secundaria al daño inducido por el ácido al músculo del EEI. Sin embargo, es claro que la cicatrización de la esofagitis con inhibidores de la bomba de protones no mejora la presión del EEI en pacientes con esofagitis erosiva (8).

RELAJACIONES TRANSITORIAS DEL EEI

Ya desde 1980 se comienza a hablar de las RTEEI y de su relación con el reflujo gastroesofágico. Las RTEEI son consideradas el mecanismo más común e importante del reflujo gastroesofágico. En individuos normales la mayoría de los episodios de reflujo ocurren durante las RTEEI y el resto durante las relajaciones inducidas por la deglución asociada con peristalsis primaria fallida o incompleta. La mayo-

ría de los estudios han mostrado que las RTEEI son también el mecanismo más común de reflujo en pacientes con ERGE y son responsables entre el 63% y 74% de los episodios de reflujo, pero la presencia o ausencia de esofagitis no parece estar influenciada por la frecuencia de las RTEEI.

Las RTEEI son la caída abrupta de la presión del EEI a nivel de la presión intragástrica, que no son inducidas por la deglución, y en la mayoría de los estudios una caída de la presión de 5 mmHg ha sido considerada como el mínimo para su diagnóstico. Las RTEEI son típicamente de mayor duración que aquellas inducidas por la deglución, de 10 a 45 segundos. Pero los criterios que se consideran óptimos para el diagnóstico de las RTEEI son:

- a. Ausencia de señal de deglución faríngea por 4 segundos antes de 2 segundos después del comienzo de la relajación del EEI.
- b. Caída de presión del EEI de 1 mmHg/seg.
- c. Un tiempo desde el comienzo hasta la completa relajación de <10 segundos.
- d. Presión más baja de < 2 mmHg.

La distensión gástrica es un potente estimulante de las RTEEI y este es el mecanismo por el que el gas es expulsado del estómago por el eructo. La intubación faríngea aumenta las RTEEI. En pacientes con ERGE las RTEEI ocurren menos frecuentemente en posición supina, no ocurren durante el sueño estable y los episodios de reflujo durante el sueño están totalmente confinados a periodos de excitación que pueden durar al menos 10 segundos. La inhibición selectiva del diafragma crural que es característico de las RTEEI también ocurre con el vómito, distensión esofágica y en grado parcial durante la deglución. Las RTEEI constituyen un periodo largo (10 a 60 segundos) de relajación del EEI y del diafragma crural, y estas relajaciones son esenciales para la ocurrencia del reflujo en individuos normales. La ERGE se caracteriza por una alta frecuencia de episodios de reflujo que se han atribuido a la alta frecuencia de RTEEI y alta frecuencia de episodios de reflujo durante las RTEEI. En individuos normales cerca

del 40% a 50% de las RTEEI están acompañadas de reflujo ácido comparado con 60% a 70% en pacientes con ERGE, y los factores que determinan que los episodios de reflujo ocurran durante las RTEEI no ha sido estudiado, pero las posibilidades incluyen esfuerzo abdominal, presencia de hernia hiatal, el grado de acortamiento del esófago y duración de las RTEEI (9, 10).

HERNIA HIATAL

La existencia de la hernia hiatal ha sido reconocida por más de 400 años, pero actualmente su diagnóstico está sujeto a muchas controversias debido a su posible asociación o no con la ERGE. Su popularidad como parte de la ERGE se inicia en las décadas de 1970 y 1980 momento en el que también se inician los estudios sobre el EEI, pero posteriormente el interés declina cuando se observa que muchos pacientes con hernia hiatal no tenían síntomas de reflujo; sin embargo, otros estudios (11) han mostrado que más del 90% de los pacientes con ERGE significativa o esofagitis endoscópica tienen hernia hiatal. Otros estudios endoscópicos y radiológicos sugieren que 50% a 94% de pacientes con ERGE tienen algún grado de hernia hiatal mientras que la prevalencia en sujetos control es de 13% a 59% (12-14).

Los mecanismos, por los cuales la hernia hiatal está relacionada con disminución de la presión del EEI, disminución de la depuración esofágica e incremento del reflujo, son múltiples pero no muy bien entendidos, pero para entender el impacto de la hernia hiatal en ERGE es importante revisar la anatomía de esta región.

El EEI tiene una longitud de 2,5 a 4,5 cm, 2 cm de los cuales están intraabdominal. El hiato diafragmático tiene 1,5 a 2 cm de longitud y lo rodea en su mitad proximal. El ligamento freno esofágico conecta el EEI y el diafragma crural. Durante la deglución se produce un acortamiento del esófago y movimiento del EEI en dirección oral un poco más de 2 cm, lo que conlleva a herniación de la mayoría del EEI hacia el tórax por encima del diafragma cru-

ral lo que resulta en un tipo de hernia reductible. La no reductible es definida como una protrusión de 2 cm o más del estómago por encima del diafragma crural, que no regresa a su posición normal entre las degluciones. La hernia hiatal predispone a un único problema: la depuración o aclaramiento esofágico alterada.

La depuración esofágica en los individuos normales es un proceso de dos pasos:

- a. Depuración del bolo.
- b. Neutralización del ácido.

Luego de un episodio de reflujo se genera una deglución que induce peristalsis primaria, o puede generarse distensión esofágica que lleva a peristaltismo secundario, depurando el 90% o más del bolo del esófago hacia el estómago sin afectar el pH esofágico. Este paso se denomina depuración del bolo. Luego de la depuración inicial del bolo (que toma entre 7 a 10 degluciones) se consigue un pH esofágico normal, este paso (restauración del pH) es el llamado neutralización del ácido, que se produce gracias a la presencia de bicarbonato y de otras proteínas buffer provenientes de la saliva y que se movilizan en el esófago con la peristalsis inducida por la deglución. Las dos mayores causas de depuración esofágica prolongada son la alteración del vaciamiento esofágico y la alteración de la función salival. La disminución de la función salival resulta en disminución de la capacidad neutralizante de la saliva y eso explica por qué los eventos de reflujo durante el sueño están asociados con un tiempo prolongado de depuración del ácido. El vaciamiento esofágico alterado en ERGE se manifiesta por la disfunción peristáltica y por el reflujo secundario a la hernia hiatal, lo que incluye contracciones peristálticas fallidas y contracciones hipotensas (<30 mmHg) que desocupan de manera incompleta el esófago.

La hernia hiatal por deslizamiento es una alteración progresiva de la unión gastroesofágica que impacta el desarrollo de la enfermedad por reflujo debido a que afecta la competencia de la unión gastroesofágica (disminuyendo los mecanismos preventivos del reflujo) y por comprometer el proceso de depuración

del ácido esofágico una vez el reflujo ha ocurrido. Es interesante anotar que la presencia de hernia hiatal puede incrementar la frecuencia de las RTEEI, comprometidas claramente en la fisiopatología de la ERGE (15-17).

PERISTALTISMO Y ERGE

El peristaltismo juega un papel importante en la depuración esofágica del material refluído hacia el esófago; como se mencionó anteriormente, esta depuración se basa en dos pasos: la depuración del bolo y la neutralización del ácido. Una contracción esofágica $> \text{o} = \text{a } 30 \text{ mmHg}$ es suficiente en posición supina para depurar el bolo, pero de acuerdo a la viscosidad del bolo aun con una presión $<$ de 30 mmHg puede ser capaz de aclarar el bolo del esófago eficientemente. Algunos pacientes con ERGE severa pueden tener baja amplitud de la contracción esofágica, lo que se denomina peristalsis inefectiva, que puede resultar en alteración del aclaramiento del bolo esofágico luego del episodio de reflujo, llevando a mayor tiempo de permanencia del material refluído en contacto con el esófago. La prevalencia de la alteración motora esofágica es mayor mientras mayor sea el compromiso mucoso. Se desconoce si la alteración motora es un defecto primario o es el resultado del reflujo ácido (17, 18).

HELICOBACTER PYLORI Y ERGE

El papel de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en la patogénesis de la ERGE es controversial. *Helicobacter pylori* no causa enfermedad por reflujo; existe evidencia circunstancial que sugiere juega un papel protector en algunos pacientes susceptibles a la ERGE y sus complicaciones (hernia hiatal, disfunción del EEI y alteración de la motilidad esofágica), siendo el probable mecanismo la disminución de la potencia ácida del material refluído gástrico debido a que su presencia en el cuerpo gástrico disminuye la acidez, pero de igual forma existe evidencia de que la infección por *H. pylori* en el contexto del paciente en tratamiento crónico con inhibidor de bomba de protones (IBP) para ERGE tiene mayor riesgo de atrofia gástrica (19, 20).

RESISTENCIA DEL EPITELIO ESOFÁGICO

La resistencia epitelial se define como un grupo de estructuras mucosas cuyas funciones protegen al epitelio esofágico de lesiones cuando está expuesto a sustancias nocivas presentes en la luz. Estas estructuras protegen el epitelio esofágico de la lesión producida por el ácido, pero también puede definirse como la habilidad del epitelio para resistir al flujo de iones que lo atraviesan.

Los componentes de la resistencia tisular pueden dividirse en tres categorías basadas en la relación anatómica del epitelio así: factores preepiteliales, epiteliales y postepiteliales (tabla 1).

Tabla 1. Componentes de la resistencia tisular.

Defensa preepitelial	Capa de moco Concentración de bicarbonato en la superficie Capa de agua
Defensa epitelial	Estructuras: <ul style="list-style-type: none"> • Membranas celulares • Complejos de uniones intercelulares (uniones fuertes, glicoconjugados/lípidos) Funciones: <ul style="list-style-type: none"> • Transporte epitelial (intercambio Na^+/H^+, intercambio Na^+ dependiente $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) • Buffer intra y extracelular • Restitución celular • Replicación celular
Defensa postepitelial	Flujo sanguíneo Estado ácido-básico tisular

1. Factores preepiteliales: situados en el área luminal. La capa de moco está compuesta de glicoproteínas de alto peso molecular y agua, que sirven como lubricante y barrera protectora contra injuria mecánica o química. La capa de agua representa un microambiente rico en bicarbonato adyacente a la superficie epitelial que es capaz de neutralizar cantidades significativas de hidrogeniones.
2. Factores epiteliales: son propiedad intrínseca del epitelio esofágico escamoso estratificado, y juegan papel cuando el contenido ácido gástrico entra a la luz esofágica y permanece allí por un breve periodo para neutralizarlo debido a la inadecuada capacidad buffer de la defensa preepitelial.

3. Factores postepiteliales: contribuyen a la protección contra la injuria del material refluido y previenen del flujo sanguíneo, el cual libera nutrientes y oxígeno para el funcionamiento normal de la célula incluyendo función reparación celular y remoción de productos metabólicos nocivos como CO_2 y ácidos. Es importante anotar que el flujo sanguíneo es fundamental para la preservación del balance ácido-básico del tejido normal, especialmente porque supe de HCO_3^- hacia el espacio intercelular para neutralizar los H^+ extracelulares.

MECANISMOS SENSITIVOS Y OTROS FACTORES

Se acepta actualmente que el reflujo ácido, el débilmente ácido y el alcalino, además de los mediadores inflamatorios son los que inician los síntomas; los mecanismos por los cuales estos tienen acceso a las vías sensitivas y la subsecuente producción de síntomas se pueden desencadenar en forma directa por el contacto o bien mediados por contracción muscular anormal; sin embargo, esto permanece sujeto a controversia, especulación e investigación.

El retardo del vaciamiento gástrico está presente en el 26% de los pacientes con ERGE, definiéndolo en un tiempo de vaciamiento para sólidos de 4 horas prolongado. Esto debido a que al demorar el vaciamiento se incrementa el tiempo de contenido alimentario en el estómago lo que lleva a un aumento de la frecuencia de las RTEEI, así como al aumento de la secreción ácida gástrica lo que finalmente se manifiesta como reflujo. Estas observaciones tienen poca evidencia que la soporten pero han dado una explicación plausible.

La frecuencia de episodios de reflujo disminuyen durante el sueño, pero muchos de los cambios fisiológicos que ocurren durante él favorecen la ERGE, y estos incluyen:

- a. Incremento de la secreción ácida que puede observarse como “rebote ácido nocturno” en pacientes con ERGE que están recibiendo IBP.

- b. Marcada disminución en la depuración de ácido con aumento de la migración proximal por la ausencia del efecto gravitacional de la posición supina.
- c. Disminución de la frecuencia de las degluciones y por lo tanto de peristaltismo primario.
- d. Disminución de la producción de saliva.
- e. Disminución de la percepción de pirosis.
- f. Cambios en la actividad eléctrica gástrica que predispone a disminución en el vaciamiento gástrico.

Otros factores como la apnea del sueño y su relación con la obesidad también pueden estar ligados a la ERGE, pero su mecanismo es poco claro, quizás se relacione con cambios en la presión intratorácica, o factores asociados directamente con la obesidad como aumento de la presión intraabdominal y hernia hiatal.

Y por último, es poca la evidencia que existe sobre una tendencia hereditaria a desarrollar ERGE, por lo que hasta el momento se considera que este tópico requiere mayor investigación.

REFERENCIAS

1. Karamanolis G, Sifrim D. Curr Opin Gastroenterol 2007; 23 (4): 428-433.
2. Fass R. Epidemiology and Pathophysiology of Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2003; Suppl S2-S7.
3. Diamant NE. GIMotilityonline (2006) doi:10.1038/gimo21
4. Gotley DC, Morgan AP, Ball D, et al. Composition of gastroesophageal refluxate. Gut 1991; 32: 1093-1099.
5. Dent J, Holloway RH, Toouli J, et al. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. Gut 1988; 29: 1020.
6. Katzka DA, Sidhu M, Castell Do. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux disease: an apparent paradox that is not unusual. Am J Gastroenterol 1995; 90: 280.
7. Mittal RK, Holloway RH, Penagini R et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 1995; 109: 601.
8. Pandolfino JE, Shi G, Curry J et al. Esophagogastric junction distensibility: a factor contributing to sphincter incompetent. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2002; 282: 1052.
9. Holloway RH, Penagini R. Criteria for the objective definition of transit lower esophageal sphincter relaxation. Am J Physiol 1994; 268: G183.
10. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics of transient lower esophageal sphincter relaxation in humans. Am J Physiol 1987; 252: G636.
11. Sloan S, Kahrilas PJ, Smith CS, Richards CS. Does a no reducing hiatal hernia predispose to the development of erosive esophagitis? Gastroenterology 1993; 104: 193.
12. Wright RA. Relationship of hiatal hernia in endoscopically proved reflux esophagitis. Dig Dis Sci 1979; 24: 311-313.
13. Berstad A, Weberg R, Froyshov Larsen I et al. Relationship of hiatus hernia to reflux esophagitis. A prospective study of coincidence, using endoscopy. Scand J Gastroenterol 1986; 21: 55-58.
14. Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Hiatus Hernia. En Castell DO, Richter JE. The esophagus. 4ª ed. Lippincott Williams and Wilkins 2004. p. 389-407.
15. Kahrilas PJ, Shi G, Manka M, et al. Increased frequency of transient lower esophageal sphincter relaxation induced by gastric distension in reflux patients with hiatal hernia. Gastroenterology 2000; 118: 688-695.
16. Kahrilas PJ, Lin S, Chen J, et al. The effect of hiatus hernia on gastro-esophageal junction pressure. Gut 1999; 44: 476.
17. Mittal RK. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Motility Factors. En Castell DO, Richter JE. The Esophagus, fourth ed. Lippincott Williams and Wilkins 2004. p. 389-407.
18. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. Gastroenterology 1988; 94: 73.
19. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. Cag A₊ positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2206-2211.

20. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 914-920.
21. Frazoni M, De Micheli E, Zentilin P, Savarino V. Pathophysiological characteristics of patients with non erosive reflux disease differs from those of patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 81-88
22. 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.