

Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Detalles nuevos de una enfermedad vieja

Disease caused by gastro esophageal reflux: New details of an old disease

Christian E. Melgar¹, Luis Fernando Durán²

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico representa una patología de gran prevalencia en el mundo, esta genera altos costos económicos y requiere un estricto conocimiento de aspectos fisiopatológicos para entender sus problemas clínicos y poder realizar un adecuado manejo. Dentro de los principales aspectos de la fisiopatología las relajaciones espontáneas del esfínter esofágico inferior representan una causa importante de morbilidad al igual que otros aspectos tratados en esta revisión. En el aspecto clínico es fundamental la clasificación en erosivo y no erosivo además de la caracterización entre síntomas atípicos y típicos para implementar un tratamiento acorde a las necesidades del paciente.

Palabras clave:
reflujo gastroesofágico, inhibidores de bomba de protones, esfínter esofágico inferior.

Abstract

Disease caused by gastro esophageal reflux is a pathology of great prevalence in the world. Its treatment is very expensive and requires a deep knowledge of physiopathological aspects to understand the clinic problems and make an appropriate management. Among the main aspects of physiopathology, the spontaneous relaxations of lower esophageal sphincter are an important morbidity cause like other aspects included in this review. Within the clinical aspect, it is fundamental the erosive and non-erosive classification, in addition to the characterization between atypical and typical symptoms in order to implement a treatment according to patient's needs.

Key words:
gastro esophageal reflux, proton pump inhibitors, lower esophageal sphincter.

¹ MD. Internista. Gastroenterólogo, Hospital Universitario Neiva.

² MD. Internista. Profesor de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana. Jefe Servicio Medicina Interna, Hospital Universitario, Neiva.

Correspondencia: Christian E. Melgar
Correo electrónico: cemb1878@gmail.com

Recibido: 10 de mayo de 2011
Aceptado: 28 de junio de 2011

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) representa una patología de muy alta prevalencia en el mundo⁽¹⁾ que debe ser abordada desde el amplio conocimiento de sus características clínicas, alteraciones fisiopatológicas y alcances terapéuticos. Esto hace que deba ser conocida ampliamente por médicos especialistas y de cuidado primario⁽²⁾.

Los gastos directos e indirectos cada año por esta, se estiman en cerca de \$14 mil millones de dólares en los Estados Unidos, de

los cuales el 60% corresponde a medicamentos⁽²⁾, en el último tiempo han cambiado los parámetros diagnósticos y abordajes terapéuticos que deber ser revisados⁽³⁾.

Definición y problema clínico

En la actualidad esta entidad se define como una condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico provoca síntomas molestos y/o complicaciones⁽³⁾, definiendo como "síntomas molestos" aquellos que se identifican por que alteran

negativamente el bienestar del individuo y se deben diferenciar de los de episodios esporádicos de reflujo⁽³⁾, (usualmente menos de dos por semana) que no tienen implicación clínica.

Se estima que la prevalencia de ERGE en Suramérica oscila entre el 20-23 % de la población⁽²⁾, y es distinta a la de otras zonas del mundo, como ocurre en Asia que oscila del 8 al 10% o en los Estados Unidos de 28 a 30% .

La incidencia de ERGE se estima en los Estados Unidos en 5 por 1000 personas al año⁽²⁾ sin existir hasta el momento una estimación clara en Colombia.

La prevalencia de la ERGE y la gravedad de la esofagitis se incrementan en las personas de edad avanzada esto lo corrobora Collen y colaboradores, que realizaron un estudio prospectivo para evaluar las diferencias relacionadas con la edad y los hallazgos de la mucosa en 228 pacientes con diagnóstico de ERGE, no había daño de la mucosa en (N 98), Esófago de Barrett (N 43); o esofagitis erosiva (N 87). En los pacientes de 60 años de edad o más había un número significativamente mayor de enfermedad de la mucosa esofágica (esofagitis erosiva o el esófago de Barrett). Para cada década de la vida, hubo un aumento significativo en enfermedad de la mucosa esofágica ($p= 0,002$).

Se ha estimado que los sucesos fisiopatológicos que desencadenan enfermedad por reflujo son múltiples y reflujo gastroesofágico es un evento fisiológico normal, pero una exposición excesiva del epitelio esofágico o supra esofágico al reflujo gástrico resulta en lesión de la mucosa o en síntomas relacionados con la ERGE.

El contenido del reflujo y los eventos fisiopatológicos no son los mismos en cada paciente pero conducen a un número excesivo de eventos de reflujo gastroesofágico en los que se desarrollan síntomas.

Existe una alteración en el equilibrio dinámico entre fuerzas agresivas que promueven el reflujo, la lesión mucosa y la generación de síntomas, y las fuerzas defensivas que los contrarrestan⁽⁵⁾. Dentro de las fuerzas defensivas la principal es la integridad de la barrera antirreflujo.

La barrera antirreflujo es una zona anatómica compleja cuya estructura funcional se ha atribuido a la presión intrínseca del esfínter esofágico inferior, la compresión extrínseca de EEI por el diafragma. La ubicación intra abdominal del EEI, la integridad del ligamento freno esofágico para mantener su función de válvula⁽⁵⁾ y mantener una alta presión en el segmento luminal de la región que separa el estómago del esófago.

Una distinción importante que hacer con respecto al reflujo está la relajación del EEI y la apertura de la unión esófago gástrica en la que se crea el espacio intraluminal. La relajación del EEI no es siempre asociada a la apertura, incluso con la misma, el volumen de reflujo tiene factores que lo modulan como el gradiente de presión gastroesofágica y la viscosidad del contenido del reflujo. Donde diferencias entre flujo de aire y líquido son restringidas de forma diferente por la barrera antirreflujo.

La relación del esfínter esofágico inferior y el diafragma crural en todo el arco del esófago es la base fisiológica y anatómica de la hipótesis de "dos esfínteres" que serían los encargados de modular la apertura de la unión esófago gástrico⁽⁵⁾, uno en forma extrínseca y el otro intrínseca.

Tabla 1. Moduladores de presión EEI

	Disminuye la presión del EEI
Comidas Chocolates	Grasas
Hormonas Secretina Colecistoquinina	Glucagón

Después de que ocurre un evento de reflujo ácido, el tiempo que la mucosa sigue siendo acidificada (ph menor a 4) se denomina tiempo de aclaramiento esofágico.

El aclaramiento de ácido empieza con la peristalsis primaria o secundaria que vacía el contenido del reflujo del esófago hacia el estómago lo que se acompaña de la interacción con el bicarbonato de la saliva que restaura el ph esofágico⁽⁵⁾.

La disfunción peristáltica ha sido descrita de forma importante en dos aspectos, el

no peristaltismo y las contracciones hipotónicas del esófago, ambas resultan en el inadecuado vaciamiento esofágico.

La hernia hiatal puede también afectar el vaciamiento esofágico, ocasionando episodios de reflujo desde el saco herniario⁽⁶⁾, factores como Xerostomía crónica y el cigarrillo que se relaciona con hipo salivación, alteración del aclaramiento y esofagitis⁽⁵⁾.

El ácido clorhídrico es el componente más nocivo del jugo gástrico y su neutralización es el objetivo inicial de la terapia farmacológica.

Otros factores como la pepsina, la bilis y las enzimas pancreáticas pueden lesionar el epitelio del esófago pero dependen de sus concentraciones y la relación con el ácido clorhídrico como ocurre en los pacientes en los que se logra una adecuada supresión de del ácido.

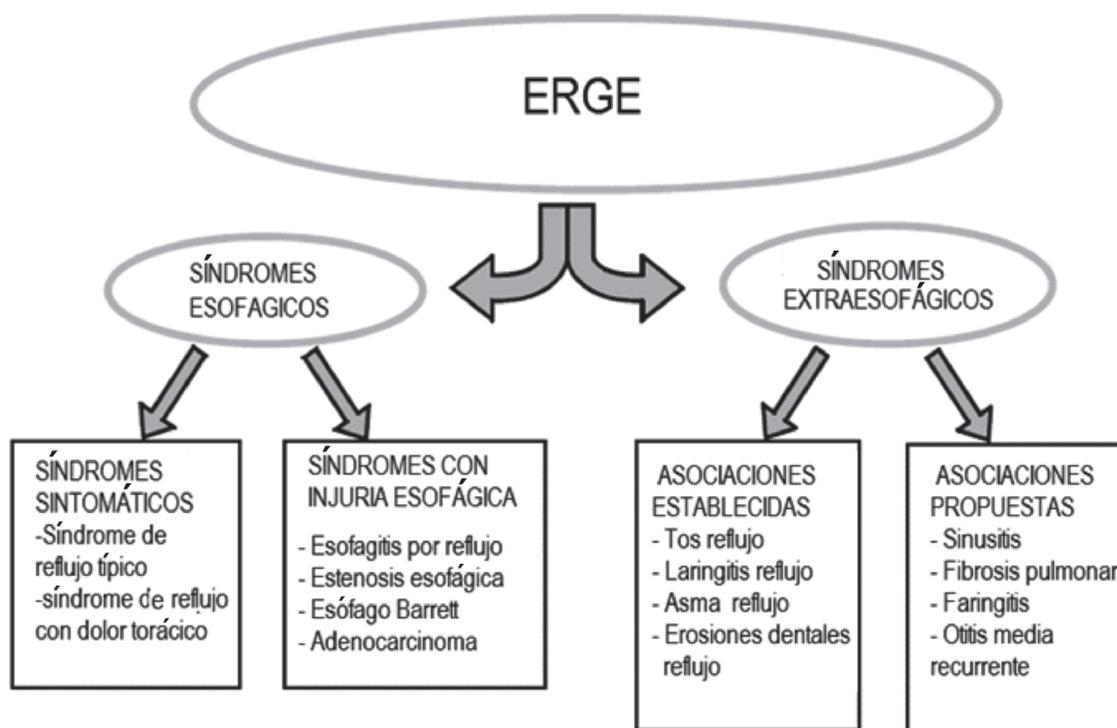
Otros factores relacionados con la aparición de RGE son el índice de masa corporal (IMC). Un alto IMC se ha demostrado que se asocia con un elevado riesgo de ERGE, El-Serag y cols. mostró que los pacientes obesos tienen 2,5 veces más probabilidad de tener erosiones esofágicas que las personas con índice de masa corporal normal (< 25)⁽⁵⁾, en otro estudio Ayazi S y col., evidencian la re-

lación directa entre aumento del IMC y un incremento en la exposición al ácido⁽⁵⁶⁾, esto probablemente asociado al incremento de los episodios de relajación del EEI evidenciado en los pacientes obesos^(57-61,68).

Clínica

La asociación de la ERGE con síntomas extra esofágicos ha creado la necesidad de ajustar el complejo sintomático de esta enfermedad, con laringitis, disfonía⁽⁷⁹⁾ enfermedad de las vías aéreas superiores⁽⁴⁹⁻⁵²⁾, y asma persistente⁽⁵⁴⁾ y en adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁽⁵⁵⁾ y con fenómenos menos frecuentes pero a tener presente por los clínicos como las erosiones dentales.

Los fenómenos clínicos relacionados con ERGE se han subdividido en esofágicos y extra esofágicos y con sus relaciones establecidas y relaciones propuestas luego de la investigación, endoscopia con histología generalmente, los pacientes pueden ser clasificados con lesiones mucosas incluida la esofagitis por reflujo, estenosis, esófago de Barrett o adenocarcinoma de esófago⁽²⁾.



Abordaje y manejo

Esofagitis grado A	Erosiones de menos de 5 mm no confluentes
Esofagitis grado B	Erosiones mayores de 5 mm no confluentes
Esofagitis grado C	Erosiones confluentes en menos del 75 % de la circunferencia
Esofagitis grado D	Erosiones confluentes en más del 75% de la circunferencia

Clasificación de los Ángeles para la Esofagitis erosiva

Un gran número de estudios y estrategias diagnósticas son disponibles para el diagnóstico de los pacientes con ERGE, por ser una entidad con alta prevalencia es necesario determinar la utilidad de cada uno de ellos y el momento dentro de la historia de la enfermedad en el que ofrecen el mejor rendimiento diagnóstico⁽²⁾.

Pruebas diagnósticas para ERGE

Tests para reflujo	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización pH intraesofágico. • Impedanciometría y ph metría mulicanal. • Esofagograma de Bario.
Pruebas de evaluación de daño de la mucosa esofágica.	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopia. • Biopsia de mucosa esofágica.
Pruebas de evaluación de síntomas.	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba empírica de IBP. • Monitoreo de pH intraesofágico con análisis de síntomas.
Las pruebas de evaluación de la función esofágica.	<ul style="list-style-type: none"> • Manometría Esofágica. • Impedancia Esofágica. • Esofagograma de Bario.

El tes T de inhibidores de bomba de protones (IBPs), es una prueba terapéutica que se ha establecido como un método simple de diagnóstico de ERGE y se relaciona con la supresión de los síntomas descritos por el paciente, esta opción de abordaje inicial puede ser usado en pacientes con síntomas típicos y atípicos de ERGE en que no se presenten componentes de alarma⁽²⁾ (pérdida de peso, anemia, hematemesis, disfagia⁽³⁾).

El esquema clásico de este abordaje terapéutico usualmente obtiene una buena respuesta luego de 1 a 2 semanas de IBP a altas dosis, si los síntomas desaparecen con la te-

rapia y al suspender la medicación nuevamente reinciden se establece el diagnóstico de ERGE⁽²⁾. Una revisión sistemática de este abordaje diagnóstico identifican una sensibilidad del 78 (95% CI, 66%-86%), con una especificidad del 54% (95% CI, 44%-65%) usando como prueba comparativa la ph metría Holter, prueba que será discutida mas adelante.

Este abordaje empírico ofrece algunas ventajas como el hecho que se pueda realizar en cuidado primario, bajos gastos, seguro, aunque presenta una desventaja importante que incluye la respuesta al placebo, la aparición de síntomas de alarma pasados por alto entre otros, estos tienen vital importancia en países como Colombia con una alta incidencia de cáncer gástrico.

La manometría esofágica permite evaluar la presión del EEL, la relajación y la actividad peristáltica, incluyendo la amplitud, duración y velocidad de la contracción. Por lo general no se indica en la evaluación de pacientes con ERGE sin complicaciones.

Un grupo importante de paciente son los que no responden a la terapia estándar con IBPs y tienen una endoscopia normal. En estos pacientes los síntomas pueden ser causados por reflujo no ácido, en donde avances tecnológicos como la impedanciometría más ph metría intraluminal multicanal puede tener utilidad.

Se han utilizados estrategias para mejorar los rendimientos diagnósticos⁽⁶⁶⁾ y complementar el estudio del grupo de pacientes con ERGE más severa y en los que presentan comorbilidades como la esclerosis sistémica progresiva, enfermedad pulmonar intersticial, asma⁽⁶⁷⁾ o apnea obstructiva del sueño^(16,20-22), en esta última recientes reportes de la literatura informan mejoría de los síntomas con el adecuado tratamiento de la enfermedad de base⁽⁵³⁾.

En teoría existen tres desenlaces en los pacientes sometidos a esta prueba: el primero detección de episodios de reflujo ácido que se relacionan con los síntomas en donde la conducta es el ajuste de la terapia farmacológica, el segundo adecuado control de reflujo ácido pero episodios de reflujo no ácido con la presencia de síntomas que se han postulado manejos específicos como

los agonistas GABA (Beclofen, Arveclofen) y ausencia de episodios de reflujo (ácido o no ácido) con síntomas en donde se deben buscar diagnósticos diferenciales como la esofagitis eosinofílica^(9,13).

Tratamiento

Numerosas modificaciones de la dieta y el estilo de vida son pregonados como benéficas para el manejo de reflujo gastroesofágico⁽²⁾, sin embargo en revisiones basadas en la evidencia⁽³⁾, la pérdida de peso fue el único factor que disminuyó la incidencia de síndromes relacionados con la ERGE.

El grupo farmacológico que ha revolucionado el tratamiento de la ERGE son los IBP y en la actualidad son la base de la terapia aguda y los regímenes de mantenimiento^(2, 62-65).

En una reciente revisión Cochrane, los IBP fueron más efectivos que el placebo en la curación de la Esofagitis (RR 0,23; IC del 95%, 0,01-0,05) con un NNT de 2 (IC 95%, 1,4-2,5). También se ha identificado su superioridad frente a los antagonistas de los receptores H₂ en la curación de la esofagitis en 4 a 6 semanas (RR 0,47, IC 95%, 0,41-0,53) con un NNT de 3 (95% CI, 2,8-3,6).

La eficacia terapéutica dentro de los IBP se ha encontrado distinta cuando se analiza respecto a la curación de la esofagitis C y D en donde 40 mg de esomeprazol respecto a omeprazol 20 mg, 30 mg de lanzoprazol con un NNT 8-10, esto se ha relacionado con un aumento en la biodisponibilidad de este fármaco^(3,15,39). Fármacos de reciente aparición como el Rabeprazol han demostrado efectividad en el tratamiento de la esofagitis por ERGE⁽⁷⁶⁾.

La dosificación de los IBP se ha ajustado de acuerdo a la respuesta sintomática de los pacientes dos veces al día^(2,35,36), la misma dosificación se presenta en los pacientes con dolor torácico secundario a ERGE cuando se ha descartado origen coronario de los síntomas^(2,37).

Los síndromes extra esofágicos relacionados con ERGE requieren un mayor tiempo de terapia para lograr un adecuado control de los síntomas consiguiéndose luego de tres a cuatro meses de tratamiento⁽¹⁰⁾.

Los agonistas del ácido gamma-aminobutírico B (GABA), han demostrado reducir los episodios de relajación transitoria del EEI⁽³³⁾ y los episodios de reflujo ácido y no ácido⁽³⁾. El agente disponible Baclofen, un agonista GABA^(29,30) en el que sus efectos sobre el esfínter esofágico inferior permiten una nueva alternativa farmacológica para el control de los síntomas^(31,32).

El tratamiento endoscópico es otra vía de tratamiento en la ERGE, la mayoría de los estudios de la terapia endoscópica es limitada, La durabilidad de estas técnicas más allá del uno a dos años sigue siendo poco clara y los datos de seguridad en eventos como dolor en el pecho, sangrado, perforación esofágica, mediastinitis, y al menos ocho muertes hasta la fecha se han atribuido a estas técnicas endoscópicas. Lo que en el momento confirma que no hay indicación clara para este procedimiento^(2,3).

Con el advenimiento de la cirugía laparoscópica la cirugía antirreflujo ha logrado ser una alternativa en indicaciones específicas como los pacientes con síntomas típicos y atípicos que responden a los IBPs y que presentan intolerancia a estos o desean manejo quirúrgico, pacientes con estenosis péptica recurrente en los pacientes más jóvenes^(45,47,48). En los seguimientos a largo plazo, muchos de estos pacientes requieren nuevamente terapia farmacológica^(14,46).

Muchos pacientes con ERGE que no tienen una respuesta adecuada a los IBPs presentan un deterioro persistente en la calidad de vida, esto ha sido avalado por múltiples estudios en donde se aplican encuestas que así lo demuestran^(11,12).

Esto nos pone alertas sobre la necesidad de un adecuado abordaje y manejo de los pacientes.

Referencias Bibliográficas

1. George, Karamanolis. 2007. Developments in pathogenesis and diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 23:428-433.
2. Joel E., Richter. 2007. The Many Manifestations of Gastroesophageal Reflux Disease: Presentation, Evaluation, and Treatment. *Gastroenterol Clin N Am* 36:577-599.

3. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383-1391.
4. John E. Pandolfino. 2008. The Pathophysiologic basis for Epidemiologic Trends in Gastroesophageal Reflux. *Disease gastro the clinics*.
5. Mittal, RK. 1987. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatus hernia. *Gastroenterology*.
6. Souza, RC. 2009. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: a review of this intriguing relationship. *Dis Esophagus* 22(3):256-263.
7. Peter, J. Kahrilas. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med* 2008;359:1700-1707.
8. Non-acid reflux. 2009. Detection by multichannel intraluminal impedance and Ph, clinical significance and management. *American journal of Gastroenterology*, 104.
9. Jeanetta, Walters. 2008. Extraesophageal GERD. *Gastroenterol Clin N Am* 37:845-858.
10. 2008. Impact of PPIs on patient focused symptomatology in GERD, ABR Thomson. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 4(6):1185-1200.
11. Ferrús, JA. 2009. Management of gastroesophageal reflux disease in primary care settings in Spain: SYMPATHY I study *Eur J Gastroenterol Hepatol*. May 23.
12. Garrean, C. 2009. Eosinophilic esophagitis: pathophysiology and optimal management. *Curr Gastroenterol Rep*. 11(3):175-181.
13. Sang Kuon, Yonsei. 2009. Laparoscopic Nissen Fundoplication in Korean Patients with Gastroesophageal. *Reflux Disease, Med J* 50(1):89-94.
14. Jones, R. 2008. The effectiveness of esomeprazole 40 mg in patients with persistent symptoms of gastro-oesophageal reflux disease following treatment with a full dose proton pump inhibitor. *Int J Clin Pract* 62(12):1844-1850.
15. Savarino, E., Bazzica, M. 2009. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* Mar 1;179(5):408-413.
16. Eskiizmir, G., Kezirian E. 2009. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease? *Med Hypotheses*. Jun 1.
17. Wise, SK., Wise, JC., DelGaudio JM. 2006. Gastroesophageal reflux and laryngopharyngeal reflux in patients with sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135(2):253-257.
18. AJ, Ngu., MC, Breslin AB. 2000. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Ing. Am J Med* Mar 6;108 Suppl 4a:120S-125S.
19. Bhardwaj, A, Hollenbeak, CS, Pooran N, Mathew A. 2009. A Meta-Analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux. *Disease Am J Gastroenterol* 104(6):1533-1539 .
20. Lin OS, Schembre, DB, Mergener, K, Spaulding W, Lomah N. 2007. Blinded comparison of esophageal capsule endoscopy versus conventional endoscopy for a diagnosis of Barrett's esophagus in patients with chronic gastroesophageal reflux. *Gastrointest Endosc* 65(4):577-583.
21. Ramirez, FC, Akins, R, Shaukat, M. 2008. Screening of Barrett's esophagus with string-capsule endoscopy: a prospective blinded study of 100 consecutive patients using histology as the criterion standard. *Gastrointest Endosc* 68(1):25-31.
22. Beaumont, H, Boeckxstaens, GE. 2009. Does the Presence of a Hiatal Hernia Affect the Efficacy of the Reflux Inhibitor Baclofen During Add-On Therapy? *Am J Gastroenterol* Jun 2.
23. Lehmann, A. 2008. Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 12 Suppl 1:103-110.
24. Boeckxstaens, GE. 2008. Reflux inhibitors: a new approach for GERD? *Curr Opin Pharmacol*. 8(6):685-689.
25. Vakil, N. 2008. New pharmacological agents for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Disord*. Spring; 8(2):117-122.
26. Tack, J. 2005. Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 21(4):454-460.
27. Ciccaglione, AF, Marzio, L. 2003. Effect of acute and chronic administration of the GABA B agonist baclofen on 24 hour pH metry and symptoms in control subjects and in patients with gastro-oesophageal. *Reflux disease Gut* 52(4):464-470.
28. Vela, MF, Tutuian, R, Katz, PO, Castell, DO. 2003. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH Aliment. *Pharmacol Ther* 17(2):243-251.
29. Sidhu, AS, Triadafilopoulos G. 2008. Neuroregulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 21;14(7): 985-990.

30. Wahab, A, Heinemann U, Albus K. 2009. Effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) agonists and a GABA uptake inhibitor on pharmacoresistant seizure like events in organotypic hippocampal slice cultures. *Epilepsy Res.* Jun 15.
31. Gasiórowska, A, Navarro-Rodríguez, T, Wendel, C, Krupinski, E, Perry, ZH, Koenig, K, Moty, B, Powers, J, Fass, R. 2009. Comparison of the Degree of Duodenogastroesophageal Reflux and Acid Reflux Between Patients Who Failed to Respond and Those Who Were Successfully Treated With a Proton Pump Inhibitor Once Daily. *Am J Gastroenterol.* Jun 2.
32. Tack, J, Koek, G, Demedts, I, Sifrim, D, Janssens, J. 2004. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients without Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux, or both? *Am J Gastroenterol* 99(6):989-990.
33. Dekel, R, Martínez-Hawthorne, SD, Guillen, RJ, Fass, R. 2004. Evaluation of symptom index in identifying gastroesophageal reflux disease-related noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol* 38(1):24-29.
34. Fennerty, MB, Johnson, DA. 2006. Heartburn severity does not predict disease severity in patients with erosive esophagitis. *Med Gen Med* 8(2):6.
35. Castell, DO, Kahrilas, PJ, Richter, JE. 2002. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 97(3):575-583.
36. Long, JD, Orlando RC. 2008. Nonerosive reflux disease: a pathophysiologic perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 10(3):200-207.
37. T. Omari, C. Barnett, A. Snel. Mechanism of gastroesophageal reflux in premature infants with chronic lung disease *Journal of Pediatric Surgery* 34(12):1795-1798 .
38. Lundell, L, Miettinen, P, Myrvold, HE, Hatlebakk, JG, Wallin L. 2009. Comparison of outcomes 12 years after anti-reflux surgery or omeprazole maintenance therapy for reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.*
39. Lundell, L, Miettinen, P, Myrvold, HE, Hatlebakk, JG. 2007. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg* 94(2):198-203.
40. Lundell, L, Attwood, S, Ell, C, Fiocca, R, Galmiche, JP. 2008. Comparing laparoscopic antireflux surgery with esomeprazole in the management of patients with chronic gastroesophageal reflux disease: a 3-year interim analysis of the LOTUS trial *Gut.* 57(9):1207-1213. Epub 2008 May 9.
41. Mehta, S, Bennett, J, Mahon, D, Rhodes, M. 2006. Prospective trial of laparoscopic nissen fundoplication versus proton pump inhibitor therapy for gastroesophageal reflux disease: Seven-year follow-up. *J Gastrointest Surg* 10(9):1312-1316.
42. Dimitrijević, M, Beljin, V, Petrović, V, Dukić, V. 2009. Gastroesophageal reflux disease correlation with posterior laryngitis, *Vojnosanit Pregl* 66(5):383-387.
43. Vaezi, MF. 2008. Laryngeal manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 10(3):271-277.
44. Farrokhi, F, Vaezi, MF. 2007. Laryngeal disorders in patients with gastroesophageal reflux disease, *Minerva Gastroenterol Dietol* 53(2):181-187.
45. Modlin, IM, Hunt, RH, Malfertheiner P, Moayyedi P, Quigley EM, Tytgat. 2009. Diagnosis and Management of Non-Erosive Reflux Disease - The Vevey NERD Consensus Group. *Digestion* 80(2):74-88.
46. Wang, L, Liu, JX, Qin, YX, Wang, HM, Liu, HY, Zhonghua, Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2009. Research on the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and gastroesophageal reflux 44(1):26-30.
47. Molle, LD, Goldani, HA, Fagondes, SC, Vieira, VG, Barros, SG, Silva, PS, Silveira, TR. 2009. Nocturnal reflux in children and adolescents with persistent asthma and gastroesophageal reflux *J Asthma* 46(4):347-350 .
48. Babak Mokhlesi, MD, Aaron, L. Morris. 2001. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in patients with COPD, *CHEST* 119(4):1043-1048.
49. Ayazi, S, Hagen, JA, Chan, LS, Demeester, SR. 2009. Obesity and Gastroesophageal Reflux: Quantifying the Association between Body Mass Index, Esophageal Acid Exposure, and Lower Esophageal Sphincter Status in a large series of patients with reflux symptoms. *J Gastrointest Surg* May 28.
50. Wu, JC, Mui, LM, Cheung, CM, Chan, Y, Sung, JJ. 2007. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 132(3):883-889.
51. Herbella, FA, Sweet, MP, Tedesco, P. 2007. Gastroesophageal reflux disease and obesity. Pathophysiology and implications for treatment. *J Gastrointest Surg* 11(3):286-290.
52. Ferrús, JA, Zapardiel, J, Sobreviela, E. Management of gastroesophageal reflux disease in primary care settings in Spain: SYMPATHY I study *Eur. J Gastroenterol Hepatol* May 23.
53. Bretagne, JF, Richard-Molard, B. 2006. Gastroesophageal reflux in the French gene-

- ral population: national survey of 8000 adults *Presse Med* 35(1 Pt 1):23-31.
54. Armstrong, D, Marshall, JK, Chiba, N, Enns, R. 2005. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 19(1):15-35.
55. Louis, E, Tack, J, Vandenhoven, G. 2009. Evaluation of the GERD impact scale, an international, validated patient questionnaire, in daily practice. Results of the ALE-GRIA study. *Acta Gastroenterol Belg* 72(1):3-8.
56. Karoui, S, Serghini, M, Zouiten, L. 2008. How can we optimize the performances of 24-hour esophageal pH-monitoring for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease? *Tunis Med* 86(10):861-864.
57. Karoui, S, Zouiten, L, Matri, S, Jomni, MT. 2007. Nocturnal gastroesophageal reflux disease in asthmatics patients: a pHmetric study about 81 cases *Tunis Med*. 85(12):1030-1034.
58. Biccás, BN, Lemme, EM, Abrahão, LJ Jr. 2009. Higher prevalence of obesity in erosive gastroesophageal reflux disease *Arq. Gastroenterol* 46(1):15-19.
59. Harding, SM. 2009. Sleep-Related Gastroesophageal Reflux: Evidence is Mounting? *Clin Gastroenterol Hepatol*.
60. Roland, MM, Baran, AS, Richert, AC. 2008. Sleep-related laryngospasm caused by gastroesophageal reflux *Sleep Med* 9(4):451-453. *Epub* 2007 Sep 17.
61. Fass, R. 2009. The relationship between gastroesophageal reflux disease and sleep. *Curr Gastroenterol Rep* 11(3):202-208.
62. Ford, CN. 2005. Evaluation and management of laryngopharyngeal reflux. *JAMA* 294(12):1534-1540.
63. Cutler, A, Robinson, M, Murthy, A. 2009. Rabeprazole 20 mg for erosive esophagitis-associated symptoms in a large, community-based. Study: additional results. *Dig Dis Sci* Jun 26.
64. Ding, ZL, Xu XH, Wang, ZF, Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2009. Multi-channel electrogastrography and autonomic nervous system function in patients with non-erosive reflux disease and reflux esophagitis 89(4):263-265.
65. Lazarchik, DA, Frazier, KB. 2009. Dental erosion and acid reflux disease: an overview *Gen Dent* 57(2):151-156; quiz 157-158.
66. Vashani, K, Muruges, M, Hattiangadi G. 2009. Effectiveness of voice therapy in reflux-related voice disorders. *Dis Esophagus*.
67. Wang, C, Hunt, RH. 2008. Precise role of acid in non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008;78(Suppl 1:31-41). *Epub*.
68. Remes-Troche JM, Gómez-Escudero, O. 2004. Perception of symptoms with minimal reductions of esophageal pH in patients with erosive and non-erosive. *Rev Gastroenterol Mex* 69(1):30-36.