



**Enfermedad por reflujo gastroesofágico, diagnóstico clínico y fisiopatología
(Gastroesophageal reflux disease, clinical diagnosis and pathophysiology)**

Cesar Louis-Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2218-01867>

¹Cátedra y Servicio de Clínica Gastroenterológica. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.

Recibido: 1 de enero 2023

Aceptado: 1 de Febrero 2023

RESUMEN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una enfermedad crónica y altamente prevalente en Venezuela. La fisiopatología es multifactorial. Los eventos involucrados se inician en el estómago, y en forma ascendente, afectan la unión gastroesofágica y el esófago. Las alteraciones en el aclaramiento esofágico junto con el tipo de material refluído probablemente sean los mayores determinantes para el desarrollo de una enfermedad de tipo erosiva, mientras que la sensibilidad de la mucosa lo sea para la percepción sintomática. La comprensión de los nuevos conceptos en la fisiopatología es de fundamental importancia para el uso racional de los métodos diagnósticos y la implementación de la terapéutica apropiada en cada situación clínica.

Palabras claves: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, unión gastroesofágica, esfínter esofágico inferior, mucosa esofágica, percepción sintomática.

ABSTRACT

Gastroesophageal Reflux Diseases, Clinical Diagnosis and pathophysiology: The gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic and highly prevalent disease in Venezuela. The pathophysiology is multifactorial. The events involved begin in the stomach, and ascending, affect the gastroesophageal junction and the esophagus. Alterations in esophageal clearance together with the type of refluxed material are probably the major determinants of an erosive reflux disease, while mucosal sensitivity is for symptomatic perception. The understanding of Emerging concepts in the pathophysiology is crucial for the rational use of diagnoses methods and the implementation of appropriate treatment adjusted to each individual case.

Key words: Gastroesophageal reflux disease, gastroesophageal junction, lower esophageal sphincter, esophageal mucosa, symptomatic perception.

Autor de correspondencia: Cesar Louis-Pérez, Cátedra y Servicio de Clínica Gastroenterológica. Facultad de Medicina. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela, correo electrónico: cesarlouismd@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La gastroenterología se ha visto enriquecida en los últimos años con el avance en el conocimiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), desde los nuevos conceptos en la fisiopatología como en los constantes avances tecnológicos aplicados al diagnóstico y el tratamiento. Es por ello que se hace necesario la revisión frecuente y la actualización basada en la evidencia científica de consensos, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, así como las recomendaciones y posturas oficiales de los principales organismos académicos a nivel mundial.

La ERGE ha sido definida de distintas formas a través del tiempo, tomando en cuenta los últimos consensos internacionales (1,2), nacionales (3) y guías de práctica clínica (4), se define como los síntomas o las complicaciones resultantes del reflujo del contenido gástrico hacia el esófago, la cavidad oral (incluida la laringe) o los pulmones. Tradicionalmente, y desde un punto de vista práctico, se reconocen 3 variedades fenotípicas de ERGE que pueden ser diagnosticadas con el solo uso de la endoscopia: la no erosiva (ERNE) (presencia de síntomas, pero sin erosiones en el examen endoscópico), la erosiva (ERE) (presencia de síntomas y erosiones en el examen endoscópico) y Esófago de Barrett (EB) (presencia de síntomas y metaplasia intestinal especializada). El común denominador en todas estas variantes son los síntomas y se establece que cada una tiene un comportamiento clínico diferente (2,4-6).

DIAGNÓSTICO CLINICO

La presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitaciones) 2 o más veces por semana en un paciente joven (menos de 50 años) sin síntomas de alarma, establecen el diagnóstico presuntivo de ERGE. En metaanálisis y en consensos la sensibilidad ha sido del 30-76% y la especificidad del 62-96% (7,8); y el nivel de evidencia moderado y la recomendación a favor fuerte respectivamente (4).

Por lo cual en estos pacientes se recomienda una prueba terapéutica con inhibidores de bomba de protones (IBP), siendo su sensibilidad del 78% y especificidad del 54% (5, 7,9-11). No hay consenso acerca del tipo de IBP, dosis, duración y evaluación de resultados. En general, se recomienda usar dosis doble de IBP por un mínimo de 2 semanas y se considera positiva cuando la mejoría de los síntomas es superior al 50%.

Los cuestionarios de síntomas son herramientas que identifican a pacientes con ERGE. Algunos como el ReQuest, Carlsson-Dent y RDQ han sido validados en español. Se usan frecuentemente en estudios de investigación, pero su utilidad en la práctica clínica es limitada por los niveles de sensibilidad y especificidad subóptimos (5, 12-15).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la ERGE es multifactorial y resulta como consecuencia de la interacción de distintos factores en el tracto gastrointestinal superior, que se inician en el estómago y, en forma ascendente, afectan la unión gastroesofágica y el esófago.

Dichos factores pueden ser divididos en: gástricos, material refluído, unión esófago-gástrica, esofágicos y microbiota (16).

FACTORES GASTRICOS

La mayor parte de los pacientes con ERGE no tienen un aumento de la secreción ácida gástrica y de pepsinógeno, por lo cual no es relevante. Pero la localización de un área de mayor acidez a



nivel de la unión esófago-gástrica que pudiera refluir al esófago en el periodo postprandial si es importante, denominándose esa área “Bolsillo ácido” (*acid pocket*).

Este “bolsillo” tiene una extensión de 2-3 cm e involucra al cardias y la unión escamo-columnar (17-18). En personas con ERGE el bolsillo es mayor y llegar a extenderse 6 cm por encima de la unión escamo-columnar en pacientes con hernias hiatales grandes.

Además, ha sido descrita la presencia de un “bolsillo biliar” alrededor de la unión gastroesofágica que, junto con el “bolsillo ácido”, contribuiría a la ocurrencia de reflujos, particularmente en los períodos postprandiales.

En los pacientes con ERGE, solo un 30% tiene un vaciamiento gástrico alterado. Esto podría ser relevante en los episodios de reflujo que ocurren en el periodo postprandial, llegando a tener una mayor extensión proximal. Con respecto a la función gástrica de la acomodación, una relajación prolongada del fundus y un vaciamiento retardado influirían en el volumen del contenido y en la presión fúndica postprandial, e incidir en la tasa de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RT-EEI) inducidas por este mecanismo (19).

MATERIAL REFLUIDO

El material refluído contiene agentes que pueden ser nocivos para la mucosa esofágica. Fundamentalmente está compuesto por ácido clorhídrico y pepsina. Sin embargo, puede contener además ácidos biliares y enzimas pancreáticas, que se entremezclan con el jugo gástrico principalmente por la noche y en los períodos postprandiales, como producto del reflujo transpilórico. El contenido que alcanza el esófago puede ser ácido fuerte (pH < 4), ácido débil (pH 4-6) o no ácido (pH > 6). Además, su consistencia puede ser líquida o una mezcla de gas y líquido (20).

El volumen del reflujo puede afectar la extensión del reflujo y la distensión del esófago. Los episodios de reflujo sintomáticos están producidos por episodios más prolongados y de extensión proximal comparado con los episodios de reflujos asintomáticos (21).

La hipersensibilidad del esófago proximal es más pronunciada en los pacientes con reflujo no erosivo que en los pacientes con esofagitis. La distensión esofágica es un determinante crítico en la percepción sintomática, particularmente en los pacientes con ERGE refractario (22).

En pacientes con esofagitis moderada o severa la concentración total de ácidos biliares esta aumentada. Es interesante hacer notar que en los pacientes con ERGE no tratados, los ácidos biliares están en su forma conjugada (con glicina y taurina) en una relación 3:1. Pero en los pacientes tratados con IBP, la proporción con respecto a la forma conjugada cambia en una relación de 1:3, debido a que los IBP provocan sobrecrecimiento bacteriano intestinal, y algunas de estas bacterias desconjugan los ácidos biliares. Los ácidos biliares no conjugados son solubles y activos a un pH entre 4 y 6, y además son más dañinos (citotóxicos) que las formas conjugadas (23).

Estudios de diferentes grupos mostraron que el 60% de los pacientes con ERGE refractario tienen tiempo de exposición biliar patológico a pesar del tratamiento con IBP. (24)

El vaciamiento esofágico luego de un episodio de reflujo se da como consecuencia de la presión de gravedad y de las peristalsis, primaria y secundaria. Casi el 50% de los pacientes con ERGE tienen el mecanismo de depuramiento de ácido esofágico enlentecido. Es muy importante que la fuerza de contracción mínima efectiva para el aclaramiento esofágico sea de 30 mmHg y que su secuencia peristáltica sea íntegra, es decir que no haya ruptura peristáltica (25).

La peristalsis secundaria ocurre en ausencia de deglución, desencadenada por distensión del esófago por remanente del bolo alimentario o material refluído. Tiene importancia durante el sueño, cuando la frecuencia de ondas primarias es menor.

Los eventos de reflujo gastroesofágico son seguidos inmediatamente por un reflejo que desencadena el peristaltismo inducido por deglución y/o una onda peristáltica secundaria. El efecto de aclaramiento de la actividad peristáltica mencionada anteriormente puede medirse como cambios en la impedancia posterior al reflujo. El índice de ondas peristálticas posteriores a unas degluciones después del reflujo, PSPW (del inglés: *post-reflux swallow-induced peristaltic wave*), ha sido diseñado para evaluar las capacidades de depuramiento esofágico en los distintos fenotipos de ERGE. En pacientes con esofagitis y reflujo no erosivo, el índice PSPW es significativamente más bajo que en sujetos sanos o con pirosis funcional (26).

Luego del aclaramiento de volumen dado por una onda peristáltica, la mucosa del esófago distal aún permanece ácida y es necesario el aclaramiento químico, que está dada por la llegada del bicarbonato de la saliva con los sucesivos tragos. Tanto el depuramiento del bolo esofágico como el aclaramiento químico del ácido pueden ser medidos a través de una pH-impedanciometría (27).

UNION ESOFAGO-GASTRICA

Es una estructura compleja que actúa como barrera antirreflujo, constituyendo una unidad funcional de alta presión localizada entre el estómago y el esófago, compuesta por el EEI, la crura diafragmática (CD) y la válvula “flap” (es un entrecruzamiento de estructuras formado por el ligamento freno-esofágico y fibras anulares del cardias gástrico) (28).

La unión esófago-gástrica está involucrada en la fisiopatología del reflujo por tres mecanismos, a saber, las RT-EEI, la presión de reposo disminuida del EEI o la presencia de alguna alteración anatómica como, por ejemplo, una hernia hiatal por deslizamiento.

Las **RT-EEI** no son inducidas por la deglución; por lo tanto, no están asociadas con una onda peristáltica. Están asociadas a la inhibición de la contracción del diafragma y a la contracción de la capa muscular longitudinal del esófago, acortando el cuerpo esofágico, contribuyendo así con la apertura del EEI y por ende predisponiendo a un episodio de reflujo. Puede ser observada en sujetos sanos y en pacientes con ERGE, pero en estos últimos se asocian más con la presencia de episodios de reflujo ácidos.

La distensión gástrica es el principal causante de la RT-EEI, inducida generalmente por los alimentos, generando un estímulo vaso-vagal visceral, con la consecuente liberación de óxido nítrico, encargado de la relajación del EEI. Otros autores sugieren que la contracción del músculo longitudinal del esófago, acortaría el cuerpo esofágico y provocaría un movimiento axial y estiramiento neuronal del plexo mientérico del EEI, liberando óxido nítrico y relajando el EEI. (29)

El **EEI** está constituido por músculo liso, y su presión basal puede variar a lo largo del día, además es mayor en posición supina, y durante la fase 3 del complejo motor migratorio y se relaja en los periodos postprandiales. Dicha presión se ve afectada por la presión intraabdominal, la distensión gástrica y la concentración de péptidos, hormonas, alimentos y ciertos medicamentos. Los pacientes con ERGE tienen una presión basal media del EEI más baja que los controles sanos.

En condiciones normales, el EEI y la CD se encuentran superpuestos. Durante un ciclo respiratorio normal, el gradiente de presión entre el estómago y el esófago cambia durante la inspiración y la espiración. Durante la inspiración, la presión intragástrica aumenta y la presión intraesofágica disminuye. En consecuencia, el gradiente es mayor y la presión del EEI debe aumentar para evitar un episodio de reflujo. Cuando la inspiración es profunda, cuando hay tos, o se realiza un esfuerzo, el gradiente puede aumentar hasta 100 mmHg. Normalmente, en esta



situación no suele haber reflujo, gracias a una contracción potente de la CD, que induce un aumento de presión de la CD de hasta 150 mmHg (30)

En la parte gástrica de la barrera antirreflujo se encuentra un pliegue llamado “válvula *flap*” o aleta, formado por la oposición de fibras anulares y de cierre en el cardias. En la endoscopia digestiva superior, específicamente en fundus y en retroflexión es posible investigar la presencia y características de la válvula *flap*, para ello se debe utilizar la clasificación endoscópica de disrupción de la unión esófago-gástrica de Hill.

Establece cuatro categorías: tipo I (normal), pliegue cerrado alrededor del endoscopio con 3-4 cm de extensión hacia la curvatura menor; tipo II, pliegue menos marcado que durante la inspiración que permite la formación de un espacio entre este y el endoscopio; tipo III, no existe prácticamente pliegue y se observa la presencia constante de un espacio entre este y el endoscopio, cuyo calibre es mayor que el del instrumento; tipo IV, espacio entre el endoscopio y la impresión hiatal que no permite la identificación de la válvula (31)

La hernia hiatal por deslizamiento es la separación entre el EEI y la CD mayor de 2 cm, y predispone a la ocurrencia de reflujo ya que la barrera gastroesofágica se debilita.

Se ha descrito un fenómeno denominado re-reflujo, que ocurre cuando el contenido líquido dentro del saco herniario, asciende al esófago cuando se deglute.

El tono del cuerpo esofágico es importante, ya que crea resistencia al ascenso del reflujo, independientemente de los mecanismos que lo producen. En los pacientes con esofagitis severa y aperistalsis este tono se encuentra ausente (32).

FACTORES ESOFAGICOS

Una vez que el reflujo alcanza el esófago, si los mecanismos de aclaramiento esofágico son fallidos, la mucosa esofágica queda expuesta al contenido luminal (ácido, pepsina, bilis, enzimas pancreáticas), y la duración de la exposición junto a la indemnidad de los mecanismos defensivos de la mucosa esofágica son determinantes de la severidad del daño.

El epitelio escamoso estratificado de la mucosa esofágica forma usualmente uniones estrechas que generan una barrera de protección contra las noxas que se encuentran en el contenido refluído. Cualquier disrupción de esta barrera contribuirá a la aparición de síntomas inducidos por reflujo.

Existe una variabilidad interpersonal importante en cuanto a la percepción sintomática, lo que sugiere la presencia de diferentes umbrales de sensibilidad esofágica (33). La manifestación de los síntomas es consecuencia de la interacción entre el estímulo esofágico dado por el contenido endoluminal, la activación de nociceptores de fibras aferentes nociceptivas y el procesamiento a nivel central.

Los nervios aferentes vagales y espinales expresan canales de cationes que actúan como sensores de ácido a nivel molecular. Entre ellos tenemos: los canales iónicos sensibles al ácido ASIC1, ASOC2 y ASIC3, los receptores vanilloides de potencial receptor TRVP1 y TRVP4 (34).

La hipersensibilidad esofágica al reflujo puede deberse a una transmisión sensorial excesiva de las vísceras al cerebro (sensibilización periférica), a un procesamiento central aberrante (sensibilización central) o a una combinación de ambos mecanismos.

La hipervigilancia esofágica es un mecanismo psicológico que lleva a una mayor conciencia y amplificación de los síntomas y sensaciones esofágicas (35) Esta percepción sintomática incrementada genera una respuesta de miedo aprendida, que da como resultado círculo vicioso de excitación del sistema nervioso autónomo que lleva a conductas inconscientes para evitar el síntoma (36)



Un estudio evaluó el estado de hipervigilancia y ansiedad a través del EHAS (del inglés *Esophageal Hypervigilance and Anxiety Scale*) (37) en función del grado de reflujo, categorizados a través de una cápsula inalámbrica de 96 horas. Se concluyó que la hipervigilancia se encuentra presente en todos los grados de ERGE, independientemente de la carga ácida y el índice sintomático, y que es un predictor de la severidad de los síntomas.

MICROBIOTA

El esófago actúa como un conducto de transporte de contenido desde la boca hasta el estómago, por lo cual no tiene microbiota autóctona, es decir los microorganismos que habitan este órgano provienen de la boca, por la deglución, o del estómago, por el reflujo. El género predominante en esófagos sanos es el *Streptococo*, acompañado de *Prevotella* y *Veillonella*, mientras que en personas con esofagitis erosivas o esófago de Barrett predominan los microorganismos gram negativos (38). Entonces el lipopolisacárido de estos microorganismos podría regular en más la proliferación celular y desencadenar la producción de citoquinas proinflamatorias a través de TLR-4 (del inglés: *toll like receptor type 4*) y de la vía del NF-κB (del inglés: *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells*) (39).

CONCLUSION

La ERGE es multifactorial, y resulta como consecuencia de la interacción de distintos factores en el tracto gastrointestinal superior, que se inician en el estómago y, en forma ascendente, afectan la unión gastroesofágica y el esófago. La ERGE no solo es desencadenada por la presencia *per se* del material refluído sino por que intervienen otros factores, tales como los trastornos motores esófago-gástricos, las alteraciones anatómicas de la unión gastroesofágica y las alteraciones estructurales macro y microscópicas de la mucosa esofágica, así como mecanismos neurosensoriales. Sin embargo, el reconocimiento de mecanismos más modernos, que involucran a estados proinflamatorios, podría cambiar el rumbo del tratamiento de esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dent J, Brun J, Fendrick A, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management--the Genval Workshop Report. *Gut*. 1999;44 Suppl 2(Suppl 2):S1-S16. doi:10.1136/gut.44.2008.s1
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920
3. González JC, Louis C, y col. Primer consenso venezolano de enfermedad por reflujo gastro-esofágico. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. AVFT 2011;30(1):1-28.
4. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2013 Oct;108(10):1672]. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):308-329. doi:10.1038/ajg.2012.444
5. Huerta-Iga F, Bielsa-Fernández, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Tamayo-de la Cuesta JL. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Rev Gastroenterol Mex* 2016; 81(4):208-222. Doi:10.1016/j.rgmx.2016.04.003



6. Olmos JA, Pandolfino JE, Piskorz MM, Zamora N, Valdovinos-Díaz MA, Remes-Troche JM, y col. Consenso latinoamericano de diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico *Acta Gastroenterol Latinoam* 2022;52(2):175-240
7. Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) *Acta Gastroenterol Latinoam* 2016; 46:160-172
8. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA* 2006; 295: 1566-1576
9. Numans ME, Lau J, de Wit NJ. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a metaanalysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004; 140: 518-527.
10. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.*, 108 (2013), pp. 308-312 <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.444> | Medline M.E.
11. DeVault KP, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*, 100 (2005), pp. 190-200 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.41217>. Medline M.E
12. Bolier EA, Kessing BF, Smout AJ, et al. Systematic review: Questionnaires for assessment of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esoph*, 28 (2015), pp. 105-120
13. Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, et al. International validation of ReQuest in patients with endoscopy-negative gastroesophageal reflux disease. *Digestion*, 75 (2007), pp. 48-54 <http://dx.doi.org/10.1159/000101082> | Medline
14. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assesment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol*, 33 (1998), pp. 1023-1029 Medline
15. Gómez-Escudero O, Remes-Troche JM, Ruíz J, et al. Diagnostic usefulness of the Carlsson-Dent questionnaire in gastroesophageal reflux disease (GERD). *Rev Gastroenterol Mex.*, 69 (2004), pp. 16-23
16. Argüero J, Sifrim D. Actualización en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2022; 52(2):135-152
17. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121:775-783.
18. McColl KEL, Clarke A, Seenan J. Acid pocket, hiatus hernia and acid reflux. *Gut* 2010; 59:430-431.
19. Emerenziani S, Zhang X, Blondeau K, et al. Gastric fullness, physical activity, and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1251-1256
20. Sifrim D, Holloway R, Silny J, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001; 120:1588-1598
21. Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, Post J, Kwiatek M, Kahrilas PJ. Acidity Surrounding the Squamocolumnar Junction in GERD Patients: “Acid Pocket” Versus “Acid Film” [Internet]. *The American Journal of Gastroenterology*. 2007; 102:2633-41. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01488.x>
22. Clarke AT, Wirz AA, Manning JJ, Ballantyne SA, Alcorn DJ, McColl KEL. Severe reflux disease is associated with an enlarged unbuffered proximal gastric acid pocket. *Gut* 2008; 57:2927 <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2006.109421>
23. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 783-799



24. Gotley DC, Morgan AP, Cooper MJ. Bile acid concentrations in the reflux-ate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1988; 75: 587-590.
25. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383:1961-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra2000328>
26. Schoeman MN, Tippet MD, Akkermans LM, Dent J, Holloway RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology*. 1995; 108(1):83-91.
27. Penagini R, Schoeman MN, Dent J, Tippet MD, Holloway RH. Motor events underlying gastro-oesophageal reflux in ambulant patients with reflux oesophagitis. *Neurogastroenterol Motil*. 1996; 8(2):131-41.
28. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 383:1961-1972.
29. Jiang Y, Bhargava V, Mittal RK. Mechanism of stretch-activated excitatory and inhibitory responses in the lower esophageal sphincter. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G397-405.
30. Mittal RK. Current concepts of the antireflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19:501-516. 29.
31. Hill LD, Kozarek RA. The gastroesophageal flap valve. *Journal of clinical gastroenterology* 1999;28:194-197.
32. Sifrim D, Tack J, Lerut T, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal body muscular contractile response in reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1293-1300
33. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980; 79(5):656-70.
34. Smith JL, Lacey Smith J, Opekun AR, Larkai E, Graham DY. Sensitivity of the esophageal mucosa to pH in gastroesophageal reflux disease [Internet]. *Gastroenterology*. 1989; 96:683-9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90890-1](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(89)90890-1)
35. Weusten BL, Akkermans LM, vanBerge-Henegouwen GP, Smout AJ. Symptom perception in gastroesophageal reflux disease is dependent on spatiotemporal reflux characteristics. *Gastroenterology*. 1995; 108(6):1739-44.
36. Zerbib F, Duriez A, Roman S, Capdepon M, Mion F. Determinants of gastro-oesophageal reflux perception in patients with persistent symptoms despite proton pump inhibitors. *Gut*. 2008; 57(2):156-60.
37. Tipnis NA, Rhee P-L, Mittal RK. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid inhibition and correlation with symptoms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 293(2):G469-74.
38. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, Guarino MPL, Cicala M. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(1):46-51.
39. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis [Internet]. *Gastroenterology*. 1986; 91:897-904. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90692-x](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(86)90692-x)