



REVISIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico y la unión esofagogástrica. Revisión de la literatura

Rafael Corrêa Vieira da Silva^{a,*}, PT, DO, Tomás Navarro-Rodríguez^b, MD, Ángel Oliva Pascual-Vaca^{a,b}, PT, DO, PhD, y Cleofás Rodríguez Blanco^{a,b,c}, PT, DO, PhD

^aEscuela de Osteopatía de Madrid, Madrid, España

^bClínica de lo Hospital das Clínicas de la Universidad de São Paulo, São Paulo

^cDepartamento de Fisioterapia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Recibido el 14 de junio de 2010; aceptado el 30 de noviembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); Unión esofagogástrica (UEG); Esfínter esofágico inferior (EEI); Diafragma

Resumen

Objetivo: Con el objetivo de presentar una visión actual sobre la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y permitir el crecimiento de los conocimientos sobre esta patología, revisamos el tema para servir, incluso, como base para el desarrollo de una investigación más amplia sobre el tema, que tendrá sus resultados publicados posteriormente.

Material y método: Se ha realizado una revisión bibliográfica y posterior comentario de una serie de artículos recientes sobre la ERGE y la unión esofagogástrica (UEG).

Resultados: Hay un gran número de artículos con el objetivo de estudiar y comprender la ERGE incluyendo su consecuencias, su etiología, tratamiento y control de los síntomas. A pesar de las diversas posibilidades, la comunidad científica demuestra la preocupación por comprender el funcionamiento de la UEG e intentar corregir los cambios para resolver el problema de reflujo.

Conclusiones: La ERGE muestra gran impacto en la calidad de vida y la economía de la sociedad moderna. La comprensión de las estructuras relacionadas con el reflujo puede dar alternativas a la comunidad científica para proponer y mejorar las estrategias de tratamiento para la ERGE.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gastroesophageal reflux disease (GERD); Gastroesophageal junction (GEJ); Lower esophageal sphincter (LES);

The gastroesophageal reflux disease and gastroesophageal junction. Review of the literature

Abstract

Objectives: With the aim of presenting a global view on gastroesophageal reflux disease (GERD) and allow the growth of knowledge about this disease, we review the issue to serve even as a basis for developing further research on the subject, results to be published later.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael_osteopatía@yahoo.com.br (R. Corrêa Vieira da Silva).

Diaphragm

Material and methods: We make a literature review and subsequent comment by a series of recent articles on GERD and gastroesophageal junction (GEJ).

Results: There are a number of articles with the aim of the study and understanding of GERD including its consequences, its etiology, treatment and control of symptoms. Despite the various possibilities, the scientific community demonstrates the concern to understand the functioning of the GEJ and try to correct the changes to solve the problem of reflux.

Conclusions: GERD shows great impact on quality of life (QoL) and the economics of modern society. Understanding the structure related to reflux may provide alternatives to the scientific community to propose and improve treatment strategies for GERD.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es un conjunto de fenómenos crónicos derivados de la regurgitación (reflujo) de parte de los contenidos gastroduodenales en el esófago y/o los órganos adyacentes, dando lugar a una notable variedad de signos y síntomas asociados o no la lesión tecidual¹.

La ERGE se presenta como uno de los trastornos más comunes gastrointestinales², lo que representa una gran influencia negativa en la calidad de vida (CV) de la persona que la presenta³⁻⁷ en función de diferentes síntomas⁸⁻¹³, además de las importantes repercusiones que genera en la sociedad y economía¹⁴⁻²⁰.

Será la integridad estructural de la unión esofagogástrica (UEG) y la perfecta interacción entre sus estructuras que garanticen la eficacia de la barrera contra el reflujo gastroesofágico^{21,22}. Uno de los factores más importantes es el tono del esfínter esofágico inferior (EEI)^{21,22} reforzado por la acción del pilar del diafragma, esto actúa como un esfínter externo muscular²³⁻²⁷.

En la práctica profesional de la osteopatía, la frecuencia se enfrenta a disfunciones en el que la causa no es sólo muscular y esquelética. Se convierte así en importante para el conocimiento actualizado en el ámbito de la ERGE, enfermedad común y, a menudo, desconocida para los profesionales y los pacientes.

Material y método

Se realizó una búsqueda bibliográfica durante el período mayo de 2008-enero de 2010. Los términos de búsqueda empleados fueron: enfermedad por reflujo gastroesofágico, unión esofagogástrica, diafragma, tratamiento quirúrgico, tratamiento manual osteopático, solos y combinados entre sí, tanto en portugués como en inglés. Toda la búsqueda se realizó utilizando la base de datos Pubmed a través de la U.S. National Library of Medicine-National Institutes of Health y LILACS e SciELO a través de la BIREME-Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Se incluyeron los textos que aportaban información sobre la patología, la etiología, las consecuencias y los tratamientos de la ERGE o estudio y comprensión de la UEG y sus componentes. Se excluyeron todos los textos que se encontraran en otro idioma que no fuera portugués, inglés y castellano, por la incapacidad de realizar la traducción.

Resultados

La ERGE tiene una amplia gama de signos y síntomas estudiados por la literatura y según Cibor et al² es uno de los trastornos gastrointestinales más comunes. Soll et al⁷ dividen la enfermedad en 2 tipos a la presentación clínica, historia y tratamiento: ERGE clásica y severa que tiene reflujo ácido con esofagitis erosiva y sus complicaciones como el esófago de Barrett, y ERGE no erosiva donde no hay afectación de las mucosas, aunque sus síntomas pueden ser tan graves como el otro.

El estudio de Ducrotté et al²⁸, con 1.853 personas, demuestra la importancia de la ERGE, y cómo es, lo más a menudo, dejado en segundo plano. Ellos encontraron que de los pacientes que tenían síntomas durante 11 años, el 78% utiliza antiácidos y por los resultados de éstos y por no considera que ellos estaban en estado grave, que podría traer consecuencias a más largo plazo, muchos llegaron hasta 2 años sin solicitar el asesoramiento de un médico especialista.

Fass et al²⁹ informaron que un cuarto de la población adulta está afectada por dolor torácico no cardíaco, este síntoma puede ser una consecuencia directa de la ERGE. Algunos estudios, como Burato et al⁸ y Wong et al³⁰, mostraron la relación con síntomas ORL como ronquera, tos crónica y disfagia. Otros síntomas comunes que se encuentran en la literatura^{8,9,14,31-33} son: ardor de estómago, regurgitación ácida, sensación de plenitud posprandial, dolor retroesternal, náuseas, halitosis, sudores nocturnos y trastornos del sueño.

Con síntomas tan variados, los efectos de la ERGE en la calidad de vida (CV) del individuo que presenta la ERGE ya ha sido objeto de estudio por algunos investigadores y se muestra, de acuerdo con Moyer et al³⁴, un parámetro importante para la profesión médica, y siendo fundamental el efecto de los síntomas y tratamientos sobre el desarrollo físico, psicológico y bienestar emocional.

Irvine et al⁴ explican la CV por la interacción de los problemas patológicos y no patológicos, vinculando su disminución con la gravedad del reflujo y enfermedades comórbidas asociadas. Estudios como los de Revicki et al⁶ han demostrado que la reducción de los síntomas afecta directamente a la mejora de la CV y que el tratamiento farmacológico es eficaz para reducir los síntomas de la ERGE. Pace et al³⁵ encontraron que la ERGE puede deteriorar significativamente la CV del individuo y que el tratamiento médico para reducir los síntomas es eficaz en la restauración de CV.

Según Quigley et al⁵ no son sólo los síntomas gástricos los que afectan la CV, pero los síntomas no gástricos contribuyen a su caída, también advirtieron que los síntomas de la ERGE tienen efectos secundarios sobre las esferas emocional y social del individuo. Estos efectos negativos sobre la CV pueden trascender al paciente como un individuo y generar un impacto importante en la sociedad, como lo demuestran Leodolter et al³⁶ en su investigación cuando se plantean la cuestión de que la ERGE causa un reflejo tan importante en la economía por la ausencia en el trabajo que podría llevar incluso a repercusión sobre el PIB. En esta misma línea, Joish et al³⁷ escribieron que los costes médicos directos y el absentismo laboral causado por el GERD representan una pérdida significativa para los empleados y empleadores. Rey et al³⁸ dice que la relación de ausencia del trabajo y el gran uso de los recursos sanitarios como consecuencia de la ERGE es un gran contraste con lo que se piensa que es una enfermedad sin importancia.

Múltiples factores pueden ser responsables de su etiología, la literatura muestra que todos los componentes de la UEG, individual o conjuntamente, forman una barrera contra el reflujo, pero pone de manifiesto el tono del EEI y la actividad diafragmática fuera y alrededor del EEI como un esfínter muscular externo muy importante para potenciar la acción de EEI^{21,25,27,39-41}.

Hay consenso en que la deficiencia en el mecanismo de esfínter de la UEG tendrá como resultado el reflujo patológico^{42,43}, y durante la relajación transitoria del EEI es el momento clave que se produce el reflujo retrógrado del contenido gástrico⁴⁴. Es importante entender que se trata de un largo período, llegando a los límites 10-60 s, en que se produce la relajación del EEI y del diafragma crural (pilares) simultáneamente⁴³, mecanismo mediado por eferencias vagais^{43,45}. También se cree que otros factores pueden contribuir a la elaboración y potenciación del reflujo, como: producción excesiva de ácido estomacal, embarazo, edad, obesidad, consumo de ciertos fármacos, tabaquismo y presencia de hernia hiatal^{10,46,47}.

A pesar de lo que se muestra sobre los síntomas y su impacto en la CV y la economía, y los factores que pueden influir en la aparición de la ERGE, la literatura también muestra que los tratamientos existen y tienen efectos positivos.

Varios estudios^{18,35,48-50} demuestran la gran efectividad del tratamiento farmacológico para combatir los síntomas de la ERGE y otras consecuencias. Sin embargo, otros autores^{12,31} reportan tasas significativas de los pacientes refractarios al tratamiento farmacológico.

Orr et al⁵¹ demostraron que, incluso bajo tratamiento medicamentoso, los episodios de reflujo ácido y no ácido se siguen produciendo durante el sueño, con la disminución en el número de episodios ácidos, pero con un mayor número de episodios no ácidos. Explica que el esófago parece reconocer y responder a reflujo no ácido, puede ser la explicación de la persistencia de los síntomas a pesar de la medicación administrada⁵¹. En otro estudio³⁰ se encontró que el 20% de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico con síntomas persistentes aún conserva los episodios de reflujo, incluso con medicamentos, y explica que la exposición al reflujo ácido sensibiliza el esófago y puede desempeñar un papel importante en la percepción de los síntomas. Tamhankar et al⁵² argumentan que a pesar del alivio

de los síntomas causados por la terapia con medicamentos (omeprazol), episodios de reflujo siguen presentes en el individuo y propone la hipótesis de que el omeprazol sólo cambia las características del pH del reflujo pero no reduce su cantidad, lo que podría explicar, una vez más, la persistencia de los síntomas en los pacientes tratados con los fármacos.

Además del tratamiento con fármacos, algunos trabajos^{19,53} muestran una alternativa de tratamiento quirúrgico para la ERGE. Sin embargo, esta alternativa tampoco es satisfactoria al 100%. Khajanchee et al¹⁵ informaron de la necesidad de rehospitalización en algunos pacientes después que el procedimiento se realizó por primera vez; datos confirmados por Furnée et al⁵³, mostraron que hasta un 6% de los pacientes requirieron cirugía adicional. Lundell et al⁵⁴ ya creen que el tratamiento quirúrgico es más efectivo en comparación a la medicación. Otro estudio⁵⁵ dio seguimiento a pacientes durante largos períodos (más de 5 años) para ambos tipos de tratamiento y demostraron que el tratamiento quirúrgico a largo plazo parece ser más barato, ya que el coste del medicamento tiende a aumentar con los años.

Entre los nuevos enfoques con el fin de optimizar la zona de alta presión de la UEG están los procedimientos de la inyección endoscópica de polímeros y la terapia de radiofrecuencia, ambos en la región de la EEI. Los estudios que abogan que la inyección de polímero es segura y eficaz^{56,57} (Enteryx) explican que la teoría de la inyección de polímeros parte de la meta de aumentar el volumen del EEI, y en el caso de Enteryx, este efecto parece ser secundario a la inflamación crónica, la fibrosis y el encapsulamiento que viene como resultado de la reacción del cuerpo como consecuencia de la inyección de cuerpo extraño (polímero); provocando un aumento de la competencia del cardias por la presión cada vez mayor y crecimiento longitudinal del EEI.

Diversos estudios⁵⁸⁻⁶¹ apuntan a que el procedimiento endoscópico por radiofrecuencia, conocida como la Stretta, dispara la radiofrecuencia en el EEI y el cardias y, como consecuencia, presenta la disminución de complacencia y aumento del grosor del EEI, así como limitar su relajación transitoria es seguro y efectivo.

La literatura es amplia para la ERGE y es importante actualizar y ampliar los conocimientos acerca de este trastorno tan importante, pero aún no bien conocidos por los profesionales. Jonasson et al⁶² informaron la importancia de comprender las manifestaciones de la ERGE, para los que trabajan con la terapia manual porque están sujetos a encontrar muchos casos en que la causa está más allá del sistema estructural.

Conclusiones

A través de los estudios presentados, encontramos que la literatura muestra gran impacto de la ERGE en la CV de la persona que la presentan, este impacto que va más allá de los límites físicos, genera importantes consecuencias en la esfera emocional y economía. La comunidad medico-científica está intentando, a través de procedimientos más o menos invasivos, comprender, mejorar y corregir la UEG, y promover la mejora de la presión del EEI como objetivo del tratamiento de la ERGE.

Por tanto, el osteópata debe aprender acerca de la ERGE y estar listo para enviar a su paciente al especialista y en algunos casos ser capaz de proponer, a través de su conocimiento, nuevos enfoques que complementen y mejoren los tratamientos ya establecidos.

Agradecimientos

Al Prof. Dr. Ángel Oliva Pascual-Vaca (DO) y al Prof. Dr. Cleofás Rodríguez Blanco, responsables de la Asesoría Científica de la EOM, por la ayuda metodológica y en la búsqueda bibliográfica.

Al Prof. Dr. Tomás Navarro-Rodríguez (MD) Director del Dpto. de Esófago y Motilidad Digestiva de la Gastroenterología Clínica de lo Hospital das Clínicas de la Universidad de São Paulo, por la ayuda metodológica y en la búsqueda bibliográfica.

Bibliografía

- Moraes-Filho JP, Ceconello I, Gama-Rodrigues JM, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG; and the Brazilian Consensus Group. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification and management. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:241-8.
- Cibor D, Ciec'ko-Michalska I, Szulewski P, Mach T. Etiopathogenic factors of esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease. *Przegl Lek.* 2007;64:1-4.
- Finlayson TL, Moyer CA, Sonnad SS. Assessing symptoms, disease severity, and quality of life in the clinical context: a theoretical framework. *Am J Manag Care.* 2004;10:336-44.
- Irvine EJ. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2004;53 Suppl 4:iv35-9.
- Quigley EM, Hungin AP. Review article: quality-of-life issues in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22 Suppl 1:41-7.
- Revicki DA, Sorensen S, Maton PN, Orlando RC. Health-related quality of life outcomes of omeprazole versus ranitidine in poorly responsive symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis.* 1998;16:284-91.
- Soll AH, Fass R. Gastroesophageal reflux disease: presentation and assessment of a common, challenging disorder. *Clin Cornerstone.* 2003;5:2-14.
- Burati DO, Duprat AC, Eckley CA, Costa HO. Doença do refluxo gastroesofágico: análise de 157 pacientes. *Rev Bras Otorrinolaringol.* 2003;69:458-62.
- Chen CL, Robert JJ, Orr WC. Sleep symptoms and gastroesophageal reflux. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:13-7.
- Corsi PR, Gagliardi D, Horn M, Pochini CC, Neto RMO. Presença de refluxo em pacientes com sintomas típicos de doença do refluxo gastroesofágico. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53 (2):152-7.
- Dughera L, Navino M, Cassolino P, Pellicano R. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2007;53:143-52.
- Mainie I, Tutuian R, Shay S, Vela M, Zhang X, Sifrim D, et al. Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut.* 2006;55:1398-402.
- Rosaida MS, Goh KL. Gastro-oesophageal reflux disease, reflux oesophagitis and non-erosive reflux disease in a multiracial Asian population: a prospective, endoscopy based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16:495-501.
- Dubois RW, Aguilar D, Fass R, Orr WC, Elfant AB, Dean BB, et al. Consequences of frequent nocturnal gastro-oesophageal reflux disease among employed adults: symptom severity, quality of life and work productivity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:487-500.
- Khajanchee YS, O'Rourke R, Cassera MA, Gatta P, Hansen PD, Swanström LL. Laparoscopic reintervention for failed antireflux surgery: subjective and objective outcomes in 176 consecutive patients. *Arch Surg.* 2007;142:785-901.
- Lee TJ, Fennerty MB, Howden CW. Systematic review: Is there excessive use of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1241-51.
- Myrvold HE, Lundell L, Miettinen P, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk J, et al. The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut.* 2001;49:488-94.
- Prasad M, Rentz AM, Revicki DA. The impact of treatment for gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life: a literature review. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:769-90.
- Velanovich V. Quality of life and severity of symptoms in gastro-oesophageal reflux disease: a clinical review. *Eur J Surg.* 2000;166:516-25.
- Comay D, Adam V, Da Silveira EB, Kennedy W, Mayrand S, Barkun AN. The Stretta procedure versus proton pump inhibitors and laparoscopic Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease: a cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:552-8.
- Pandolfino JE, Shi G, Trueworth B, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction opening during relaxation distinguishes nonhernia reflux patients, hernia patients, and normal subjects. *Gastroenterology.* 2003;125:1018-24.
- Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology.* 2006;131:1725-33.
- Delattre JF, Avisse C, Marcus C, Flament JB. Functional anatomy of the gastroesophageal junction. *Surg Clin North Am.* 2000;80:241-60.
- Pandolfino JE, Shi G, Curry J, Joehl RJ, Brasseur JG, Kahrilas PJ. Esophagogastric junction distensibility: a factor contributing to sphincter incompetence. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2002;282:G1052-8.
- Martin CJ, Dodds WJ, Liem HH, Dantas RO, Layman RD, Dent J. Diaphragmatic contribution to gastroesophageal competence and reflux in dogs. *Am J Physiol.* 1992;263:G551-7.
- Rådmark T, Pettersson GB. The contribution of the diaphragm and an intrinsic sphincter to the gastroesophageal antireflux barrier. An experimental study in the dog. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:85-94.
- Sun XH, Ke MY, Wang ZF, Fang XC. Roles of diaphragmatic crural barrier and esophageal body clearance in patients with gastroesophageal reflux disease. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2002;24:289-93.
- Ducrotté P, Liker HR. How do people with gastro-oesophageal reflux disease perceive their disease? Results of a multinational survey. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2857-65.
- Fass R, Navarro-Rodríguez T. Noncardiac chest pain. *J Clin Gastroenterol.* 2008 May-Jun;42(5):636-46.
- Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, Shaw G. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol.* 2000;95 8 Suppl: S15-22.
- Becker V, Bajbouj M, Waller K, Schmid RM, Meining A. Clinical trial: persistent gastro-oesophageal reflux symptoms despite standard therapy with proton pump inhibitors — a follow-up study of intraluminal-impedance guided therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:1355-60.
- Struch F, Schwahn C, Wallaschofski H, Grabe HJ, Völzke H, Lerch MM, et al. Self-reported halitosis and gastro-esophageal

- reflux disease in the general population. *J Gen Intern Med.* 2008;23:260-6.
33. Young P, Finn BC, Bruetman JE, Trimarchi H. Gastroesophageal reflux as a cause of night sweating. *An Med Interna.* 2007;24:285-8.
 34. Moyer CA, Fendrick AM. Measuring health-related quality of life in patients with gastrointestinal disease. *Dig Dis.* 1998;16:315-24.
 35. Pace F, Negrini C, Wiklund I, Rossi C, Savarino V. Quality of life in acute and maintenance treatment of non-erosive and mild erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:349-56.
 36. Leodolter A, Nocon M, Kulig M, Willich SN, Malfertheiner P, Labenz J. Gastro esophageal reflux disease is associated with absence from work: results from a prospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2005;11:7148-51.
 37. Joish VN, Donaldson G, Stockdale W, Oderda GM, Crawley J, Sasane R, et al. The economic impact of GERD and PUD: examination of direct and indirect costs using a large integrated employer claims database. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:535-44.
 38. Rey E, Moreno Elola-Olaso C, Rodríguez Artalejo F, Díaz-Rubio M. Impact of gastroesophageal reflux symptoms on health resource usage and work absenteeism in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:518-26.
 39. Pandolfino JE, Ghosh SK, Zhang Q, Jarosz A, Shah N, Kahrilas PJ. Quantifying EGJ morphology and relaxation with high-resolution manometry: a study of 75 asymptomatic volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G1033-40.
 40. Shaker R, Bardan E, Gu C, Massey BT, Sanders T, Kern MK, et al. Effect of lower esophageal sphincter tone and crural diaphragm contraction on distensibility of the gastroesophageal junction in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G815-21.
 41. Mittal RK, Fisher MJ. Electrical and mechanical inhibition of the crural diaphragm during transient relaxation of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1990;99:1265-8.
 42. Miller L, Dai Q, Vegesna A, Korimilli A, Ulerich R, Schiffner B, et al. A missing sphincteric component of the gastro-oesophageal junction in patients with GORD. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:813-e52.
 43. Sidhu AS, Triadafilopoulos G. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:985-90.
 44. Dent J. Pathogenesis of gastro-oesophageal reflux disease and novel options for its therapy. *Neurogastroenterol Motil.* 2008;20 Suppl 1:91-102.
 45. Young RL, Page AJ, Cooper NJ, Frisby CL, Blackshaw LA. Sensory and motor innervations of the crural diaphragm by the vagus nerves. *Gastroenterology.* 2010;138:1091-101.
 46. Fass R, Fennerty B, Vakil N. Nonerosive reflux disease - current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:303-14.
 47. Rodriguez TN, Moraes-Filho JPP. Como diagnosticar e tratar: doença do refluxo gastroesofágico. *Rev Bras Med* 1999;56:67-75
 48. Bour B, Staub JL, Chousterman M, Labayle D, Nalet B, Nouel O, et al. Long-term treatment of gastro-oesophageal reflux disease patients with frequent symptomatic relapses using rabeprazole: on-demand treatment compared with continuous treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:805-12.
 49. Wada T, Sasaki M, Kataoka H, Tanida S, Itoh K, Ogasawara N, et al. Efficacy of famotidine and omeprazole in healing symptoms of non-erosive gastro-oesophageal reflux disease: randomized-controlled study of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21 Suppl 2:2-9.
 50. Thomson AB. The concept of complete remission of gastro-oesophageal reflux disease: comparative efficacy of pantoprazole and esomeprazole using the ReQuest questionnaire. *Clin Drug Investig.* 2007;27:663-72.
 51. Orr WC, Craddock A, Goodrich S. Acidic and non-acidic reflux during sleep under conditions of powerful acid suppression. *Chest.* 2007;131:460-5.
 52. Tamhankar AP, Peters JH, Portale G, Hsieh CC, Hagen JA, Bremner CG, et al. Omeprazole does not reduce gastroesophageal reflux: new insights using multichannel intraluminal impedance technology. *J Gastrointest Surg.* 2004;8:890-7; discussion, 897-8.
 53. Furnée EJ, Draaisma WA, Broeders IA, Smout AJ, Gooszen HG. Surgical reintervention after antireflux surgery for gastro-oesophageal reflux disease: a prospective cohort study in 130 patients. *Arch Surg.* 2008;143:267-74.
 54. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Hatlebakk JG, Wallin L, Malm A, et al. Seven-year follow-up of a randomized clinical trial comparing proton-pump inhibition with surgical therapy for reflux oesophagitis. *Br J Surg.* 2007;94:198-203.
 55. Myrvold HE, Lundell L, Miettinen P, Pedersen SA, Liedman B, Hatlebakk J, et al. The cost of long term therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a randomised trial comparing omeprazole and open antireflux surgery. *Gut.* 2001;49:488-94.
 56. Louis H, Devière J. Endoscopic implantation of enteryx for the treatment of gastroesophageal reflux disease: technique, pre-clinical and clinical experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2003;13:191-200.
 57. Watson TJ, Peters JH. Lower esophageal sphincter injections for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Thorac Surg Clin.* 2005;15:405-15.
 58. Fanelli RD, Gersin KS, Bakhsh A. The Stretta procedure: effective endoluminal therapy for GERD. *Surg Technol Int.* 2003;11:129-34.
 59. Yeh RW, Triadafilopoulos G. Endoscopic antireflux therapy: the Stretta procedure. *Thorac Surg Clin.* 2005;15:395-403.
 60. Cipolletta L, Rotondano G, Dughera L, Repici A, Bianco MA, De Angelis C, et al. Delivery of radiofrequency energy to the gastroesophageal junction (Stretta procedure) for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc.* 2005;19:849-53.
 61. Meier PN, Nietzsche T, Akin I, Klose S, Manns MP. Improvement of objective GERD parameters after radiofrequency energy delivery: a European study. *Scand J Gastroenterol.* 2007;42:911-6.
 62. Jonasson AK, Knaap SFC. Gastroesophageal reflux disease in an 8-year-old boy: a case study. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics.* 2006;March/April:245-7.