



Enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente. ¿Cuándo sospechar pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo?

Refractory gastroesophageal reflux disease. When to suspect functional heartburn or reflux hypersensitivity?

Rodolfo Ramírez-del Pilar,¹ Mayra Virginia Ramos-Gómez,² Christian Navarro-Gerrard,³ Carlos Paredes-Amenabar¹

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente se define como la persistencia de pirosis posterior a ocho semanas de tratamiento óptimo con inhibidor de la bomba de protones, dos de sus causas principales son la pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo definidas de acuerdo con los criterios de Roma IV como síntomas típicos de pirosis en presencia de estudios normales de: endoscopia superior (incluyendo biopsias), pH metría-impedancia y manometría de alta resolución. La pirosis funcional tiene asociación negativa entre los síntomas y eventos de reflujo, mientras que en la hipersensibilidad al reflujo esta asociación es positiva. Representan más de 90% de los pacientes con pirosis en los que falló el tratamiento con inhibidor de la bomba de protones a doble dosis, afectan principalmente a mujeres jóvenes de mediana edad, comúnmente se sobreponen a otros trastornos gastrointestinales funcionales y se asocian con algún tipo de comorbilidad psicológica. Su tratamiento es con neuromodulares, como antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, entre otros. La cirugía antirreflujo tal vez juegue un papel importante en el tratamiento de la hipersensibilidad al reflujo, no así en la pirosis funcional.

PALABRAS CLAVE: Esófago; pirosis; enfermedad por reflujo gastroesofágico; pirosis funcional.

Abstract

Refractory gastroesophageal reflux disease is defined as heartburn that persists after 8 weeks of optimal proton pump inhibitors treatment. Two of its main causes are functional heartburn and reflux hypersensitivity defined in accordance to Rome IV's criteria, which are typical reflux signs and normal endoscopy (including biopsies), pH-impedance monitoring tests and high-resolution esophageal manometry. Functional heartburn has negative association indexes on the pH-impedance monitoring tests while reflux hypersensitivity has positive association indexes and both these pathologies represent more than 90% of all patients with heartburn that fail to a double dose proton pump inhibitors regime. They are more prevalent in middle aged women with other functional gastrointestinal disorders and they are associated to psychological comorbidities. Their treatment is based on neuromodulators such as tricyclic anti-depressants and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Surgical interventions may play a role in the treatment of reflux hypersensitivity but not in the case of functional heartburn.

KEYWORDS: Esophagus; Heartburn; Gastroesophageal reflux disease; Functional heartburn.

¹ Internista, residente de segundo año de Gastroenterología.

² Jefe del Departamento de Gastroenterología.

³ Residente de segundo año de Gastroenterología.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: 17 de junio 2019

Aceptado: 14 de julio 2020

Correspondencia

Rodolfo Ramírez del Pilar
rodomedbun@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Ramírez-del Pilar R, Ramos-Gómez MV, Navarro-Gerrard C, Paredes-Amenabar C. Enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente. ¿Cuándo sospechar pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo? Med Int Méx. 2021; 37 (2): 221-229.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.3268>

ANTECEDENTES

Los pacientes con síntomas típicos de reflujo sin evidencia endoscópica de esofagitis o complicaciones relacionadas con el reflujo constituyen un grupo de difícil tratamiento porque frecuentemente se entiende a la pirosis como sinónimo de enfermedad por reflujo gastroesofágico; sin embargo, debido al avance de nuestro conocimiento encontramos a esta enfermedad aún más compleja de lo que originalmente se pensaba.¹ En los decenios de 1980 y 1990 el término de enfermedades esofágicas funcionales comenzó a configurarse en los ampliamente aceptados criterios de Roma.² Actualmente se consideran cinco trastornos esofágicos funcionales que se muestran en el **Cuadro 1**.³

Los criterios de Roma IV difundidos a finales de mayo de 2016 introdujeron dos padecimientos cuyo síntoma predominante es la pirosis: hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional (anteriormente denominada esófago hipersensible). **Cuadro 1**.³ La diferencia principal entre ambas radica en la existencia de síntomas que se correlacionan con eventos de reflujo en pacientes con hipersensibilidad al reflujo,⁴ mientras que en la pirosis funcional los síntomas no se relacionan con los episodios de reflujo, sino que son independientes de éstos.

Como grupo los trastornos esofágicos funcionales se distinguen por síntomas crónicos atribuidos al esófago sin evidencia de causa estructural, inflamatoria, motora o metabólica subyacente. Por tanto, la enfermedad por reflujo

gastroesofágico (incluido el subtipo no erosivo), la esofagitis eosinofílica y las enfermedades motoras esofágicas mayores deben descartarse.^{2,4}

Es importante destacar la importancia que ha tenido el advenimiento de la pH impedancia en la categorización de los pacientes con pirosis sin lesiones por panendoscopia dividiéndolos en: enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional.

Aunque benignos, estos padecimientos causan deterioro en la calidad de vida y resultan en una significativa carga económica al sistema sanitario.^{2,4}

DEFINICIÓN

No existe un consenso general acerca de la definición de enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente; sin embargo, en Asia se define como la persistencia de síntomas tras 8 semanas de tratamiento óptimo con inhibidor de la bomba de protones, es decir 20 a 40 mg a doble dosis.¹ Esto último una vez descartado el apego adecuado a tratamiento, la administración adecuada del medicamento o, menos frecuentemente, que el paciente sea metabolizador rápido del fármaco (60 a 70% de los caucásicos). Una vez teniendo en cuenta esto procederemos a sospechar pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo.

Los criterios de Roma IV definen a la pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo como los trastornos que causan pirosis que no se alivia con tratamiento óptimo a base de inhibidor de la bomba de protones en ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis eosinofílica, trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, obstrucción de la unión gastroesofágica, espasmo esofágico distal, esófago de martillo neumático y contractilidad ausente), o anomalía estructural como causa de los

Cuadro 1. Clasificación de trastornos esofágicos funcionales de Roma IV

- Dolor torácico funcional
- Pirosis funcional
- Hipersensibilidad al reflujo
- Globo esofágico
- Disfagia funcional



síntomas.⁵ En el caso de pirosis funcional los síntomas no se relacionan con episodios de reflujo, al contrario de la hipersensibilidad al reflujo en la que se muestran síntomas relacionados con eventos de reflujo no ácido. Esto último evidenciado mediante monitoreo con pH-metría o pH-impedancia.⁵ Para que estos criterios tengan validez, los síntomas deben tener duración de al menos los últimos 3 meses con inicio de los mismos de al menos 6 meses, con frecuencia de al menos 2 veces por semana. **Cuadro 2**

La respuesta al inhibidor de la bomba de protones no excluye el diagnóstico, además de estas dos enfermedades funcionales puede sobreponerse enfermedad por reflujo gastroesofágico o, a la inversa, un paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico puede padecer pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha demostrado en diversos estudios que cerca del 70% de los pacientes con pirosis tienen una endoscopia normal.⁶ De éstos, el 50% tiene una

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de hipersensibilidad por reflujo (Roma IV)

Debe incluir todos los siguientes:

1. Síntomas retroesternales que incluyen pirosis y dolor torácico^a
2. Endoscopia normal y ausencia de evidencia de esofagitis eosinofílica en caso de síntomas
3. Ausencia de trastornos motores esofágicos mayores^b
4. Evidencia de síntomas que activen eventos de reflujo a pesar de tener pH-metría e impedancia con exposición normal al ácido^c

^a Por lo menos tres meses con síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico con frecuencia de síntomas de al menos dos veces por semana.

^b Acalasia-obstrucción del tracto de salida, espasmo esofágico difuso, esófago de Jackhammer y ausencia de peristalsis.

^c La respuesta a tratamiento antisecreto no excluye el diagnóstico.

Fuente: referencia 2.

prueba de pH anormal perteneciendo al grupo de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva. El otro 50% con prueba de pH normal se divide en pirosis funcional (60%) e hipersensibilidad al reflujo (40%). Así, la hipersensibilidad al reflujo representa el 14% de todos los pacientes con pirosis, mientras que la pirosis funcional el 21%. **Figura 1.**^{2,3}

Los síntomas dispépticos (plenitud posprandial, distensión, saciedad temprana y náusea) son más frecuentes en la pirosis funcional que en hipersensibilidad al reflujo y enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.⁷ Estudios recientes reportaron que los trastornos depresivos mayores fueron significativamente más comunes en los pacientes con pirosis funcional que en aquéllos con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.⁸

Ocasionan un deterioro en la calidad de vida, además de una carga económica para los sistemas de salud. Pueden ser concomitantes con otra enfermedad gastrointestinal funcional (dolor torácico funcional, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable) o con otros trastornos gastrointestinales, incluso la propia enfermedad por reflujo gastroesofágico.^{2,4}

La historia natural de estos padecimientos se desconoce. En un estudio de seguimiento de 40 sujetos con pirosis funcional los autores demostraron que 22 meses posteriores al diagnóstico el 66% continuaba con pirosis, lo que sugiere que la pirosis funcional es una enfermedad crónica en la mayoría de los pacientes.⁹

FISIOPATOLOGÍA

Pirosis funcional

En la pirosis funcional múltiples estudios han demostrado que las pruebas de distensión con balón esofágico o electroestimulación mues-

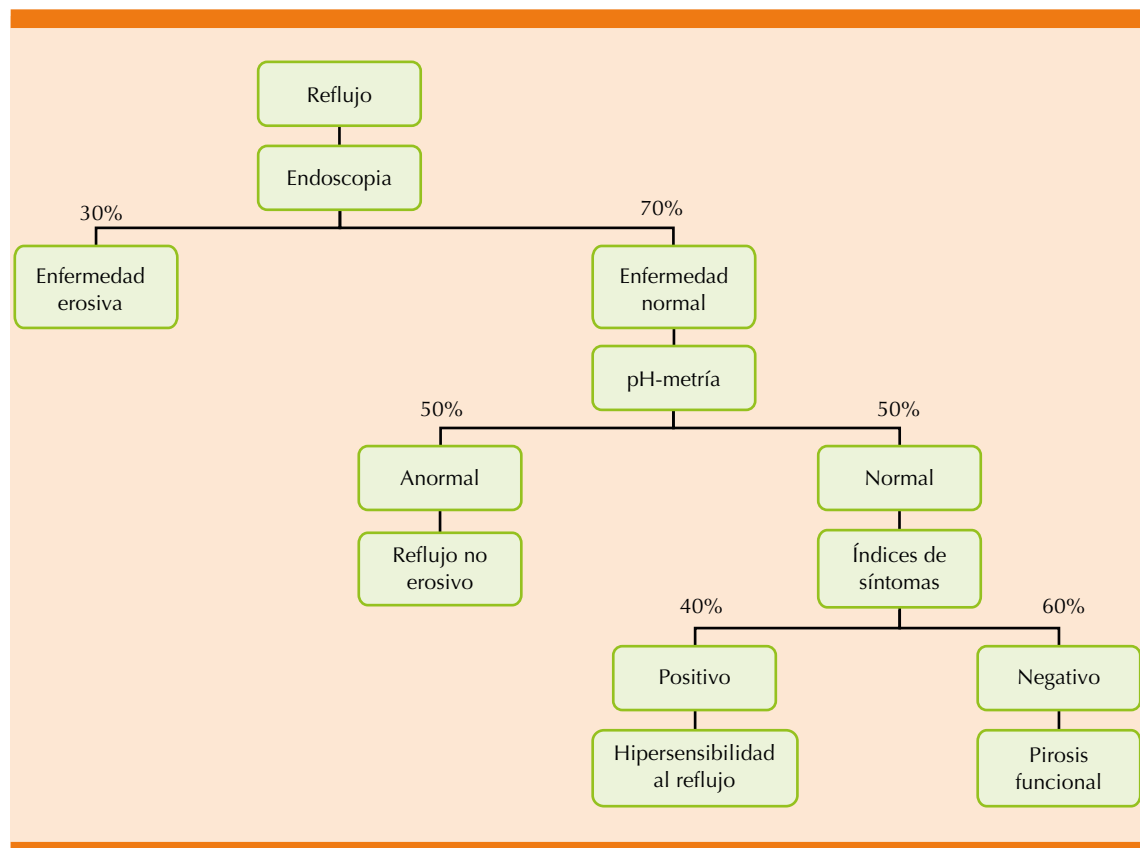


Figura 1. Porcentaje de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo entre los pacientes con hallazgos endoscópicos normales.
Fuente: referencia 2.

tran umbrales más bajos en la percepción del dolor en estos pacientes que aquéllos con otras manifestaciones fenotípicas de enfermedad por reflujo gastroesofágico.^{10,11,12} Rodríguez-Stanley y colaboradores reportaron que el 90% de los pacientes con pirosis funcional experimentaron respuestas anormales a la prueba de distensión con balón, perfusión intraesofágica ácida (prueba de Bernstein) o ambos.¹³

El incremento de la sensibilidad de los mecanorreceptores a la prueba de distensión con balón esofágico parece ser un fenómeno general en la pirosis funcional; en contraste, solo un subgrupo

de pacientes muestra incremento de los quimiorreceptores a ácido.⁴

Mecanismos neurológicos centrales, como estrés, ansiedad, depresión, trastornos psicológicos de hipervigilancia, insomnio, pueden modular la percepción esofágica y causar que los pacientes perciban estímulos esofágicos de baja intensidad como dolorosos.^{14,15}

La existencia de gas en el reflujo parece incrementar la percepción de reflujo en los pacientes con pirosis funcional y en aquéllos con hipersensibilidad al reflujo.¹⁶



Hipersensibilidad al reflujo

La hipersensibilidad esofágica se define como la percepción de dolor ante un estímulo que no debería causarlo y hace que un estímulo esofágico doloroso se perciba aún más doloroso.¹⁷ En un estudio se demostró que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo muestran aumento en la sensibilidad de los quimio y mecanorreceptores a la perfusión ácida y distensión con balón, respectivamente, comparados con sujetos sanos, pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva y con pirosis funcional.¹⁸

Otros mecanismos propuestos incluyen alteraciones en el procesamiento central de estímulos esofágicos secundario a estrés, ansiedad, depresión, trastornos psicológicos de hipervigilancia e insomnio.¹⁸ El estrés agudo por sí mismo puede llevar a incremento de la permeabilidad en la mucosa esofágica y al desarrollo de espacios intercelulares dilatados.^{19,20}

Savarino y colaboradores demostraron que el incremento del número de eventos de reflujo débilmente ácido y un alto rango de reflujo proximal son las principales causas de síntomas en pacientes con hipersensibilidad al reflujo que fueron evaluados con pH-impedancia.²¹ Un estudio reciente sugirió que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo demuestran una respuesta hipercontráctil del esófago distal debido a la ingestión de ácido en comparación con los pacientes con pirosis funcional.²²

Respecto a los receptores sensitivos, se ha mostrado incremento en las fibras nerviosas positivas al receptor transitorio potencial vanilloide-1 (TRPV-1) que están probablemente implicados en la hipersensibilidad esofágica de los pacientes con hipersensibilidad al reflujo.

CUADRO CLÍNICO

El cuadro típico es el de un paciente del sexo femenino joven o de edad media con pirosis de larga evolución. Aproximadamente el 66% de los pacientes permanecen sintomáticos durante dos años. La severidad de los síntomas y deterioro en la calidad de vida son muy similares a los de cualquier otro fenotipo de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los pacientes frecuentemente consultan cuando sus síntomas son resistentes a inhibidor de la bomba de protones, pero los rangos reportados de pirosis resistente pueden variar significativamente, debido a la definición arbitraria de falla a inhibidor de la bomba de protones. En Asia, la enfermedad por reflujo gastroesofágico resistente se considera al no haber alivio de los síntomas después de 8 semanas de dosis estándar de inhibidor de la bomba de protones.¹

La pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo pueden sobreponerse a otra enfermedad funcional intestinal e incluso a enfermedad por reflujo gastroesofágico y es frecuente que haya comorbilidad psicológica. Los pacientes con pirosis funcional tienen una historia más larga, con más episodios de pirosis y dolor torácico en comparación con pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva.^{5,23}

Frazzoni y colaboradores demostraron mediante un análisis de regresión logística multivariada comparando hipersensibilidad al reflujo con enfermedad por reflujo gastroesofágico que los pacientes con hipersensibilidad al reflujo eran en su mayor parte mujeres, y tenían síndrome de intestino irritable, hernia hiatal, *H. pylori* y ansiedad.²⁴

Los pacientes con pirosis funcional tienen una evolución significativamente más prolongada de pirosis y reportan más episodios de dolor

torácico que los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva (7.5 años y una vez por semana vs 3.5 años y una vez al mes, respectivamente).²⁵ El **Cuadro 3** resume las características clínicas de los pacientes con pirosis funcional.⁴

DIAGNÓSTICO

Ante un paciente con pirosis resistente es imperativa la realización de endoscopia con toma de biopsias, esta última a pesar de una apariencia macroscópica normal y con el fin de descartar esofagitis eosinofílica como causa de los síntomas. Una vez que no se encuentran alteraciones en este estudio se realiza pH-metría o pH-metría con impedancia, ya sea alámbrica (24 horas) o inalámbrica (hasta 96 horas), esta última tiene mejor rendimiento diagnóstico.

En caso de encontrarse episodios de reflujo ácido (pH menor de 4) que correlacionan con los síntomas se estaría frente a una enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva, mientras que si ocurren episodios de reflujo no ácido

(pH mayor de 4) que se asocian con síntomas se tratará de hipersensibilidad al reflujo, si estos episodios no se asocian o son independientes de los síntomas, la correlación es negativa y, por tanto, se tratará de pirosis funcional.

Todos los pacientes con pH-metría normal, independientemente de que su índice de síntomas sea positivo, deben someterse a manometría de alta resolución con el fin de excluir un trastorno motor esofágico mayor. Únicamente después de una manometría esofágica negativa puede establecerse el diagnóstico de estas dos afecciones.²

La **Figura 2** muestra el algoritmo diagnóstico de pirosis funcional y de hipersensibilidad al reflujo en los pacientes con pirosis resistente en quienes falla el tratamiento a dosis doble diaria de inhibidor de la bomba de protones.² Al realizar este algoritmo se cumplen los criterios dados por Roma IV que se muestran en el **Cuadro 2**.

TRATAMIENTO

Los fármacos moduladores del dolor actualmente se consideran la piedra angular en el tratamiento de ambos trastornos. Los antidepresivos tricíclicos, trazodona, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptura de serotonina norepinefrina han mostrado cierta eficacia.^{8,26} En el **Cuadro 4** se muestran las dosis de estos fármacos.

Los inhibidores de receptores H2 han mostrado modular la sensibilidad esofágica al ácido en pacientes con pirosis funcional, se prescribe ranitidina a dosis de 150 mg al día.²⁷ Tegaserod, un agonista parcial de 5 hidroxitriptamina, ha mostrado mejorar la sensibilidad de los quimio y mecanorreceptores al ácido y a la distensión con balón, respectivamente. Además, tegaserod 25 mg dos veces al día, durante dos semanas, alivió marcadamente la pirosis y otros síntomas

Cuadro 3. Características clínicas de pacientes con pirosis funcional

- Más común en mujeres
- Edad media
- Historia larga de pirosis
- Frecuencia y severidad de los síntomas similares a aquéllos con fenotipo enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Trastorno gastrointestinal funcional concomitante (dolor torácico funcional, dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable)
- Puede sobreponerse a enfermedad por reflujo gastroesofágico
- La dismotilidad esofágica es poco frecuente
- La hernia hiatal no es común
- Calidad de vida relacionada con la salud similar a la de aquéllos con fenotipo enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Comorbilidades psicológicas (depresión, ansiedad, somatización)

Fuente: referencia 4.

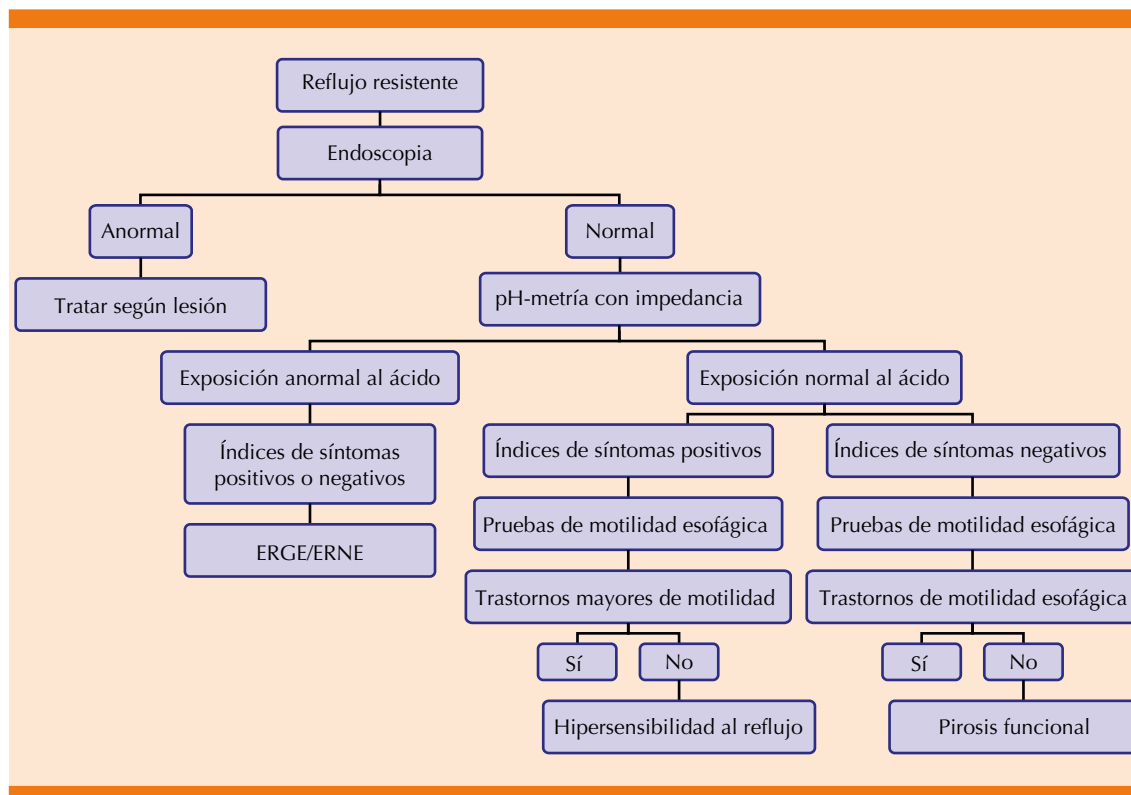


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en pacientes con pirosis resistente en quienes falla el tratamiento con doble dosis de inhibidor de la bomba de protones.

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, ERNE: enfermedad por reflujo no erosivo.

Fuente: referencia 2.

Cuadro 4. Moduladores del dolor y sus dosis

Antidepresivos tricíclicos

Imipramina
10-50 mg/día, dosis máxima 25-150 mg/día
Iniciar 5 a 10 mg/día

ISRR

Citalopram 10-40 mg/día
Fluoxetina 10-80 mg/día
Paroxetina 10-60 mg/día
Sertralina 25-200 mg/día

Agonista 5HT-4

Tegaserod: 6 mg dos veces al día

Fuente: referencia 2.

gastrointestinales superiores asociados en comparación con el placebo.²⁸

La cirugía antirreflujo debe evitarse en pacientes con pirosis funcional porque la exposición ácida normal es un factor de riesgo con resultado adverso tras la funduplicatura. Aún hay pocos estudios que valoren la cirugía antirreflujo en pacientes con hipersensibilidad al reflujo, por lo que se necesitan más datos. En la actualidad en estos pacientes debe evitarse y considerarse solo en un pequeño número de pacientes cuidadosamente seleccionados.^{2,4}

Las intervenciones psicológicas se consideran en la pirosis funcional, la hipnoterapia es la preferida. Riehl y colaboradores demostraron que había consistentes y significantes cambios en los síntomas de pirosis, hipervigilancia eso-

fágica, calidad de vida y tendencia a la mejoría tras siete semanas de sesiones de hipnoterapia.²⁹

CONCLUSIONES

Es importante la detección de pacientes que continúan con pirosis a pesar de un tratamiento óptimo con inhibidor de la bomba de protones, sospechando la posible existencia de pirosis funcional y de hipersensibilidad al reflujo porque se trata de trastornos funcionales reconocidos como afecciones independientes de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los mecanismos fisiopatológicos de éstas continúan en investigación. La pH-metría o la pH-metría con impedancia, así como la asociación de síntomas, permiten diferenciar entre pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo. Las opciones de tratamiento se limitan a terapia con neuromoduladores o intervenciones psicológicas; están en estudio nuevas terapias para incidir en el eje intestino-cerebro.

REFERENCIAS

1. Wu YY, La JCY. Management of patients with functional heartburn. *Gastroenterology* 2018; 154: 2018-21. doi. 10.1053/j.gastro.2018.04.030.
2. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: A new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil* 2017; 23 (4): 495-503. doi. 10.5056/jnm17097.
3. Drossman D. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 2016; 150: 1262-79. doi. 10.1053/j.gastro.2016.02.032.
4. Yamasaki T, O'Neil J, Fass R. Update on functional heartburn. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 13 (12): 725-34.
5. Aziz QFR, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016; S00016-5085 (16) 00178-5. doi. 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
6. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS, Cui H, et al. Non-erosive reflux disease (NERD) acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 537-45. doi. 10.1046/j.1365-2036.2003.01423.x.
7. Savarino E, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009; 58 (9): 1185-91. doi. 10.1136/gut.2008.175810.
8. Bilgi MM, Vardar R, Yildirim E, Veznedaroğlu B, et al. Prevalence of psychiatric comorbidity in symptomatic gastroesophageal reflux subgroup. *Dig Dis Sci* 2017; 62 (4): 984-93. doi. 10.1007/s10620-016-4273-4.
9. Surdea-Blaga TDD, Galmiche JP, Bruley des Varannes S. Functional heartburn: clinical characteristics and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25 (3): 282-90. doi. 10.1097/MEG.0b013e32835b108f.
10. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002; 51 (6): 885-92. doi. 10.1136/gut.51.6.885.
11. Yang M, Li ZS, Chen DF, Zou DW, et al. Quantitative assessment and characterization of visceral hyperalgesia evoked by esophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn, nonerosive reflux disease, and erosive esophagitis. *Clin J Pain* 2010; 26 (4): 326-31. doi. 10.1097/AJP.0b013e3283181c8fc83.
12. Yang M, Li ZS, Xu XR, Fang DC, et al. Characterization of cortical potentials evoked by oesophageal balloon distention and acid perfusion in patients with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18 (4): 292-9. doi. 10.1111/j.1365-2982.2006.00761.x.
13. Rodriguez-Stanley S, Robinson M, Earnest DL, Greenwood-Van Meerveld B, et al. Esophageal hypersensitivity may be a major cause of heartburn. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (3): 628-31. doi. 10.1111/j.1572-0241.1999.00925.x.
14. 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(1):7-12. doi. 10.1136/gut.37.1.7.
15. Frazzoni M, De Micheli E, Zentilin P, Savarino V. Pathophysiological characteristics of patients with non-erosive reflux disease differ from those of patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (1): 81-8. doi. 10.1111/j.1365-2036.2004.01998.x.
16. Emerenziani S, Sifrim D, Habib FI, Ribolsi M, et al. Presence of gas in the refluxate enhances reflux perception in non-erosive patients with physiological acid exposure of the oesophagus. *Gut* 2008;57(4):443-7. doi. 10.1136/gut.2007.130104.
17. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 23: 603-10. doi. 10.1111/nmo.12339.
18. Miwa H, Kondo T, Oshima T, Fukui H, et al. Esophageal sensation and esophageal hypersensitivity - overview from bench to bedside. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 353-62. doi. 10.5056/jnm.2010.16.4.353.
19. Naliboff BD, Mayer M, Fass R, Fitzgerald LH, et al. The effect of life stress on symptoms of heartburn. *Psychosom Med*. 2004; 66: 426-34. doi. 10.1097/01.psy.0000124756.37520.84.
20. Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbeke K, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007; 56: 1191-7. doi. 10.1136/gut.2006.113688.



21. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol* 2012; 47: 159-68. doi. 10.1007/s00535-011-0480-0.
22. Lee H, Lee S, Park JC, Shin SK, et al. Effect of acid swallowing on esophageal contraction in patients with heartburn related to hypersensitivity. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 84-9. doi. 10.1111/j.1440-1746.2012.07258.x.
23. Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41: 131-7. doi. 10.1097/01.mcg.0000225631.07039.6d.
24. De Bortoli N, Frazzoni L, Savarino EV, Frazzoni M, et al. Functional heartburn overlaps with irritable bowel syndrome more often than GERD. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 1711-7. doi. 10.1038/ajg.2016.432.
25. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (5): 1084-91. doi. 10.1111/j.1572-0241.2006.00525.x.
26. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330 (20): 1411-7. doi. 10.1056/NEJM199405193302003.
27. Rodriguez-Stanley S, Ciociola AA, Zubaidi S, Proskin HM, et al. A single dose of ranitidine 150 mg modulates oesophageal acid sensitivity in patients with functional heartburn. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (9): 975-82. doi. 10.1111/j.1365-2036.2004.02217.x.
28. Rodriguez-Stanley S, Zubaidi S, Proskin HM, Kralstein JR, et al. Effect of tegaserod on esophageal pain threshold, regurgitation, and symptom relief in patients with functional heartburn and mechanical sensitivity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4 (4): 442-50. doi. 10.1016/j.cgh.2006.01.014.
29. Riehl ME, Pandolfino JE, Palsson OS, Keefer L. Feasibility and acceptability of esophageal-directed hypnotherapy for functional heartburn. *Dis Esophagus* 2016; 29 (5): 490-6. doi. 10.1111/dote.12353.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.