

Correlación entre síntomas de reflujo gastroesofágico y resultados de la pHmetría de 24 horas en pacientes con estudio endoscópico normal o levemente alterado

Attila Csendes J¹, Guillermo Rencoret P¹, Marcelo Beltrán S¹, Gladys Smok S², Ana Henríquez D^a.

Relationship between gastroesophageal reflux symptoms and 24 h esophageal pH measurement in patients with normal or minimally abnormal upper endoscopies

Background: Heartburn and regurgitation are considered highly specific symptoms of gastroesophageal reflux. A considerable number of patients with these symptoms do not have endoscopic signs of esophagitis. **Aim:** To study the relationship between gastroesophageal reflux symptoms and 24 h esophageal pH measurement in patients with normal or near normal endoscopic findings. **Patients and methods:** One hundred eighty six patients with persistent reflux symptoms and absence of severe endoscopic esophagitis were studied. Pathological studies of esophageal biopsies, manometry and 24 h esophageal pH measurements were performed in all. **Results:** Abnormal acid reflux was found in 131 patients (70%). No differences in the frequency of symptoms, gender or pathologic findings were observed between patients with or without abnormal acid reflux. However, a higher frequency of esophageal erosions and a lower resting pressure of the inferior sphincter of the esophagus was observed in patients with abnormal acid reflux. **Conclusions:** Thirty percent of patients with heartburn and regurgitation did not have abnormal acid reflux. Therefore, these symptoms are not specific for gastroesophageal reflux (*Rev Méd Chile 2004; 132: 19-25*).

(Key Words: Esophagoscopy; Esophagitis, peptic; Gastroesophageal reflux)

Recibido el 16 de mayo, 2003. Aceptado en versión corregida el 21 de noviembre, 2003.
Departamentos de Cirugía¹ y de Anatomía Patológica², Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aTecnólogo Médico.

Correspondencia a: Dr. Attila Csendes, FACS. Departamento de Cirugía, Hospital Clínico, Universidad de Chile. Santos Dumont # 999. Santiago, Chile. Fono: 56-2-7774387. Fax: 56-2-7775043. E mail: acsendes@med.uchile.cl

Existe el criterio generalizado entre los médicos, incluidos los gastroenterólogos, que el diagnóstico del reflujo gastroesofágico (RGE) patológico puede formularse en la mayoría de los casos en base al cuadro clínico, particularmente por la presencia de los síntomas clásicos de pirosis y regurgitación¹⁻⁵. Sin embargo, la pirosis es un hallazgo muy frecuente en la población chilena adulta presuntamente sana^{6,7}. Aun cuando el «gold standard» para el diagnóstico de reflujo ácido patológico hacia el esófago, es el estudio de pH de 24 h^{8,9}, su uso en Chile está restringido por disponibilidad y costo. En contraste, la endoscopia se efectúa con mayor frecuencia, a pesar de su limitada capacidad diagnóstica^{3,8,10}.

El propósito del presente estudio fue establecer una correlación entre la presencia de pirosis y regurgitación de curso prolongado y la presencia de reflujo ácido patológico en un grupo de pacientes sin daño macroscópico importante del esófago distal.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes estudiados: En este estudio prospectivo se incluyeron 186 pacientes consecutivos, que consultaron por síntomas típicos de reflujo gastroesofágico, con una duración mínima previa de 36 meses, entre enero de 2001 hasta julio de 2002. Los criterios de inclusión fueron: consulta espontánea, presencia de pirosis o regurgitación, de más de 3 años, endoscopia actual normal o con erosiones aisladas (esofagitis grado I de la clasificación de Savary). Ninguno había recibido tratamiento farmacológico previo de inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂ de la histamina. Los criterios de exclusión fueron la presencia de síntomas atípicos extraesofágicos además de pirosis o regurgitación (28 casos) cirugía gástrica (10 casos) y antirreflujo previa (8 casos), escleroderma (5 casos), esófago de Barrett extenso (42 casos), úlcera gastroduodenal (25 casos), esofagitis grado II (65 casos), úlcera o estenosis esofágica (12 casos) o uso actual o reciente de fármacos antisecretores (28 casos). Se excluyeron 215 casos, por lo que el universo total de pacientes atendidos en este período de tiempo fue de 401 pacientes.

Estudio endoscópico: Todos los procedimientos fueron realizados por uno de los autores con un endoscopio Olympus GIFXQ20. Los detalles de este estudio han sido publicados previamente¹¹. Los resultados de los análisis endoscópicos se catalogaron de la siguiente manera:

- Normal:** mucosa esofágica de aspecto normal con el límite escamoso-columnar (línea Z) ubicado a nivel de la unión gastroesofágica.
- Epitelio columnar corto:** presencia de 10 a 30 mm de mucosa columnar tapizando el esófago distal, sin otras complicaciones.
- Hernia hiatal:** presencia de un saco gástrico herniado definido por la presencia de una estructura sacular por encima del hiatus diafrágico.
- Esofagitis erosiva grado I:** presencia de 1 o escasas erosiones redondas o alargadas, no confluentes, ubicadas proximales al cambio de mucosas escamoso-columnar. En todos los pacientes se tomaron 3 a 4 biopsias, 5 mm distal a la línea Z, los que se catalogaron como biopsias «yuxtacardiales»

Estudio histológico: Todas las muestras fueron incluidas de inmediato en formalina al 10% y enviadas a estudio histopatológico. Todas las muestras se tiñeron con hematoxilina-eosina y con azul de Alcian a pH 2,5. Los resultados se expresaron como hallazgos normales (presencia de células fúndicas o cardiales sin inflamación), carditis (presencia de células cardiales con un componente inflamatorio mixto) y como metaplasia intestinal (presencia de células calciformes en la mucosa cardial). Los detalles del estudio histopatológico han sido publicados previamente^{12,13}.

Análisis manométrico: Este estudio se realizó en todos los sujetos previo al estudio pH métrico. Este procedimiento se realizó después de 12 h de ayuno y con leve anestesia faríngea con dimecaína. Se empleó un dispositivo de 4 catéteres, con un orificio lateral de 2 mm separados a 5 cm, perfundidos constantemente por una bomba pneumohidráulica a un flujo de 0,2 ml/min (*Arn-dorfer Medical Specialties*, Milwaukee, USA). Los catéteres estaban conectados a un polígrafo computarizado de Synectics (Suecia). Los detalles de este procedimiento han sido publicados previamente^{12,13}.

pH de 24 h: Este estudio se realizó inmediatamente después del estudio manométrico, una vez identificada la ubicación exacta del esfínter esofágico inferior. El catéter se coloca 5 cm por encima del límite proximal del esfínter, empleando el sistema Digitrapper II de *Synectics Medical* (Suecia). Los detalles de esta técnica han sido explicados en una publicación previa⁶. Se consideró un reflujo ácido patológico un valor total del tiempo de pH intraesofágico de 4 o menos, sobre 4% del tiempo total de 24 h.

Análisis estadístico: Para los cálculos de significación estadística, se emplearon el test exacto de Fisher y el Chi cuadrado, tomando un $p < 0,05$ como significativo.

RESULTADOS

De acuerdo a los resultados del estudio de reflujo ácido hacia el esófago durante 24 h, los pacientes se dividieron en 2 grupos: grupo I, 55 pacientes (29,6%) quienes no presentaban un reflujo ácido patológico y grupo II, 131 pacientes (70,4%) quienes demostraron tener un reflujo ácido patológico hacia el esófago (Tabla 1). Las características clínicas de ambos grupos se muestran en la Tabla 2. No todos los pacientes tenían pirosis, ya que algunos sólo presentaron regurgitación, pero todos tenían alguno de estos 2 síntomas o los 2 presentes. No hubo diferencia de sexo, predominando las mujeres en ambos grupos. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en

Tabla 1. Exposición ácida del esófago distal durante 24 h en todos los pacientes

	Grupo I n = 55 $\bar{x} \pm DE$	Grupo II n = 131 $\bar{x} \pm DE$	p
% reflujo de pie	1,6±1,6	13,6±10,9	<0,01
% reflujo supino	0,6±1,2	13±15,2	<0,01
% reflujo duración comidas	2±3,6	10,2±12	<0,01
% post prandial	2,1±2,2	20,4±16,4	<0,01
% con síntomas	8,9±186	27,4±26	<0,01
% total tiempo con pH <4	1,2±0,9	14,1±12,5	<0,01
Score DeMeester	5,4±4	53±44	<0,01

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes

	Grupo I n = 55	Grupo II n = 131	p
Hombres	23	55	ns
Mujeres	32 (58,2%)	76 (58%)	ns
Síntomas:			
Pirosis	48 (87,3%)	117 (89,3%)	ns
Regurgitación	41 (74,5%)	103 (78,6%)	ns
Dolor retroesternal	13 (23,5%)	34 (25,9%)	ns
Disfagia	5 (9%)	18 (13,7%)	ns
Disfonía	9 (16,3%)	5 (3,8%)	<0,005
Meteorismo	31 (56,4%)	70 (53,4%)	ns
Ahogos	13 (23,6%)	45 (34,3%)	ns
Intolerancia comida	19 (34,5%)	50 (38,1%)	ns
Constipación	13 (23,6%)	31 (23,6%)	ns

ns = No significativo.

cuanto a la frecuencia relativa de cada síntoma, salvo la disfonía, que fue significativamente más frecuente en el grupo I. En la Tabla 3 se señalan los resultados de la endoscopia y de las biopsias tomadas. En 17 pacientes (9,1%) no se logró tomar biopsias endoscópicas. Hubo significativamente más hallazgos normales en el grupo sin RGE y significativamente más esofagitis erosiva en el grupo con reflujo patológico, teniendo este grupo casi 90% de las esofagitis erosivas. La presencia de

hernia hiatal y un epitelio columnar corto en el esófago distal fue similar. Los resultados de las biopsias yuxtacardiales, es decir, distal al cambio de mucosa escamoso-columnar, fueron similares. Llama la atención el hallazgo de 9% de metaplasia intestinal cardial en el grupo sin reflujo y de 13% en el grupo con reflujo patológico.

En la Tabla 4 se detallan los resultados del estudio manométrico que se realizó en todos los pacientes. Sólo se aprecia una diferencia estadística

Tabla 3. Hallazgos endoscópicos y resultado de las biopsias en los pacientes

	Grupo I n = 55	Grupo II n = 131	p
Endoscopia			
Normal	29 (52,7%)	47 (35,9%)	<0,032
Epitelio columnar corto	20 (36,4%)	45 (34,3%)	ns
Hernia hiatal	2 (3,6%)	5 (3,8%)	ns
Esofagitis erosiva	4 (7,3%)	34 (26%)	<0,003
Biopsia yuxtacardial			
Mucosa fúndica (normal)	27	22	
Mucosa cardial (normal)	10	70	
	37 (67,3%)	92 (70,2%)	ns
Carditis	6 (10,9%)	12 (9,2%)	ns
MIC	5 (9,1%)	17 (13%)	ns
No se toma	7 (12,7%)	10 (7,6%)	ns

ns = No significativo. MIC = Metaplasia intestinal cardial.

Tabla 4. Características manométricas de todos los pacientes

	Grupo I n = 55 $\bar{x} \pm DE$	Grupo II n = 131 $\bar{x} \pm DE$	p
Presión EGE (mmHg)	12,8±6,5	9,5±5,2	<0,05
Largo total (mm)	37±8	35±9	ns
Largo abdominal (mm)	7±4	5±4	ns
% relajación	99	100	ns
Amplitud ondas distales (mmHg)	79,5±428	69,9±47	ns
Duración ondas distales (s)	4,4±1,4	4,1±1,4	ns
% peristalsis distal	83	79	ns
Amplitud ondas proximales (mmHg)	68,7±18,6	68,5±21,5	ns
Duración ondas proximales (s)	2,7±0,9	2,6±0,8	ns
% peristalsis proximal	93	93	ns
Presión esfínter cricofaríngeo (mmHg)	102,4±30	103,4±33	ns
Presión ondas faríngeas (mmHg)	57,4±19	59,8±22	ns

EGE = esfínter gastroesofágico. ns = no significativo.

camente significativa en la presión de reposo del esfínter GE en ambos grupos ($p < 0,01$). El resto de los valores manométricos fue muy similar.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio sugieren en primer lugar que los síntomas típicos de la presencia de un síndrome RGE (pirosis o regurgitación) no son específicos y no necesariamente corresponden a la presencia de RGE ácido patológico, aunque son útiles para sospechar clínicamente este diagnóstico. En segundo lugar, los hallazgos endoscópicos pueden ser no específicos y en tercer lugar el test más útil para confirmar la presencia de un reflujo ácido patológico es el estudio del pH de 24 h.

Evaluación clínica para el diagnóstico de RGE: En la práctica clínica habitual se presume que el diagnóstico de RGE puede hacerse con precisión mediante una acuciosa historia clínica¹⁻⁵. De esta manera, el clínico presupone que la pirosis significa la presencia de un reflujo ácido patológico y se prescriben medicamentos ácido supresores. Sin embargo, cuando se confrontan la presencia o no de síntomas de RGE con el estudio funcional de reflujo ácido durante 24 h, los resultados suelen ser mucho más sensibles y específicos que lo que se cree comúnmente, ya que el estudio de Constantino y cols¹⁴, mostró que un reflujo ácido patológico sólo se demostró en 65% de los pacientes con síntomas de RGE. Ya un resultado similar habían presentado Zaninotto y cols en 1988, demostrando que de 622 pacientes con síntomas de RGE, 51% de ellos no tenía reflujo patológico¹⁰. Más recientemente varios autores han abordado nuevamente este tema. Patti y cols¹⁵, evaluaron 822 pacientes con diagnóstico clínico de RGE basado en análisis clínico y endoscópico, encontrando 30% de ellos con estudio pH métrico normal, cifra similar a nuestros resultados. Colas-Atger y cols¹⁶, en 244 pacientes con síntomas de RGE, demostraron la presencia de un reflujo patológico en sólo 111 pacientes (45,5%). Nasi y cols¹⁷, en 112 pacientes con síntomas de RGE, comprobaron la presencia de reflujo ácido patológico en 73% de los casos.

En el presente estudio encontramos que el diagnóstico clínico de RGE patológico fue erróneo en 30% de los casos. Síntomas como pirosis y regurgitación fueron igualmente comunes en pacientes con y sin reflujo ácido patológico. Esto es un hecho preocupante y relevante porque, por una parte, estos pacientes sin reflujo patológico se tratan médicamente con ácido supresores y, por otra parte (que es lo peor y más peligroso), se puede indicar cirugía antirreflujo (como lo hemos comprobado en numerosas ocasiones) sólo basado en la presencia de síntomas y estudio endoscópico, por «no respuesta al tratamiento médico antiácido». Esto puede representar un serio daño al paciente y un desprestigio para la cirugía antirreflujo, que tiene excelentes resultados cuando está adecuadamente indicada. En el presente estudio no hemos evaluado la posibilidad de la presencia de un reflujo duodenoesofágico o alcalino, como responsable de la presencia de los síntomas en pacientes con estudio pH métrico negativo. Sin embargo, esta posibilidad se presenta en sólo 5% de pacientes con ausencia de daño endoscópico o una esofagitis leve, como fueron nuestros pacientes. La histología puede ser un aporte útil en estos pacientes, demostrando la presencia de mucosa cardial o carditis, que es un excelente marcador de la existencia de RGE patológico²⁰. Sin embargo, esta práctica de tomar biopsias endoscópicas de rutina por debajo de la línea Z en pacientes con síntomas de RGE es una práctica habitual nuestra y no es la costumbre de la mayoría de los endoscopistas en Chile, por lo que no tenemos otras cifras con las que se pudieran comparar nuestros resultados.

Diagnóstico endoscópico de RGE. El análisis endoscópico es el primer estudio que se realiza en pacientes con síntomas de RGE por su disponibilidad en cualquier punto del país, para confirmar la presencia de un reflujo patológico. Esta conducta es errónea y tiene serias limitaciones. Por una parte, hemos demostrado previamente que cerca de 40% de los pacientes con reflujo ácido patológico hacia el esófago tienen un estudio endoscópico normal⁵. Otros autores han descrito cerca de 50% de los pacientes con reflujo patológico con estudio endoscópico normal^{1,8}.

Más recientemente Patti y cols¹⁵, encontraron endoscopia normal en 54% de los pacientes con reflujo patológico. Avidan y cols¹⁸, no demostraron correlación entre severidad del reflujo ácido patológico y severidad de los hallazgos endoscópicos. Nos llama la atención que en nuestro grupo de sujetos sin reflujo ácido patológico, 7,3% presentó erosiones aisladas. Esto no es nuevo y ha sido descrito previamente. Patti y cols¹⁵, encontraron 29% de pacientes sin reflujo patológico con esofagitis erosiva. En el estudio de Avidan, numerosos pacientes con esofagitis erosiva presentaron estudio pH métrico normal, planteando que otros factores, además del reflujo ácido, son responsables para el desarrollo de una esofagitis erosiva. También se ha señalado que existe una variación importante en el diagnóstico de la esofagitis erosiva entre diferentes observadores¹⁹, que puede ser de hasta 40%.

Presencia de metaplasia intestinal cardial: Los hallazgos del presente estudio confirman previas publicaciones de nuestro grupo^{20,21} en cuanto a qué pacientes con síntomas de RGE, con o sin esofagitis erosiva, tienen entre 10 y 12% de metaplasia intestinal localizada inmediatamente por debajo del cambio de mucosas, y no relacionado con metaplasia intestinal gástrica. Esto ya ha sido descrito por otros autores y no constituye el tema central de la presente investigación.

En sujetos normales sin síntomas de RGE este hallazgo ocurre en sólo 2%. No se conoce claramente el significado de este hallazgo.

Determinación de la presencia de reflujo patológico: En la actualidad el *gold standard* para determinar la presencia de reflujo ácido patológico hacia el esófago es el pH de 24 h con una sensibilidad y especificidad 92 y 91%^{8,10,22}. Este estudio tiene una alta reproducibilidad y los falsos positivos o negativos son raros. Sin embargo, este estudio debe ser hecho por especialistas dedicados a la patología esofágica y siempre debe ser precedida de un análisis manométrico, para comprobar con

exactitud la localización del esfínter esofágico inferior y la presencia o no de hernia hiatal. El electrodo debe ser colocado con precisión por encima del límite proximal del esfínter, evitando dejarlo en un saco herniario o en el estómago proximal. De esta manera hemos visto numerosos estudios que indican un reflujo de 40 a 80%, lo que indica que el electrodo quedó en el estómago. Nos preocupa muy seriamente la práctica que hemos visto en numerosos autores en Chile que sólo realizan la medición de pH de 24 h sin estudio manométrico, indicando incluso tratamiento quirúrgico definitivo. Los clínicos que tratan a estos pacientes debieran exigir el estudio manométrico simultáneo y previo al estudio de pH de 24 h. Sin embargo, no es el objetivo del presente estudio exigir la determinación de la presencia de reflujo ácido patológico con la pHmetría de 24 h, ya que no sería una conducta clínica práctica. En Chile, la pirosis es un síntoma presente en 60% de los adultos⁷ y por lo tanto es imposible realizar este estudio en todos. Nos parece que, aun cuando sabiendo las limitaciones del análisis sintomático, es absolutamente válido en Chile realizar un estudio endoscópico y tratar entonces los síntomas de acuerdo al criterio clínico. El estudio manométrico y pH de 24 h se indican en pacientes con dudas diagnósticas, para separar la presencia de trastornos motores primarios e inespecíficos del esófago de un reflujo patológico y para indicar un eventual tratamiento quirúrgico.

En resumen, los síntomas de RGE no son enteramente confiables y hay que tener cuidado al indicar alguna terapia basado sólo en la presencia de síntomas. El estudio endoscópico no demuestra presencia de reflujo gastroesofágico y sólo busca encontrar algún daño en la mucosa esofágica y poder tomar biopsias. La manera precisa de medir si hay o no un reflujo ácido patológico es el pH de 24 h, precedido por un estudio manométrico que demuestra las características motoras del esfínter esofágico inferior o el esófago torácico, sin demostrar si hay o no un reflujo patológico.

REFERENCIAS

1. RICHTER JE, CASTELL DO. Gastroesophageal reflux. Pathogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1982; 97: 93-103.
2. KLAUSER AG, SCHINDLBECK NE, MULLER-LIRSVER SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990; 335: 205-8.
3. FENNERTY MD, CASTELL D, FENDRICK AM, HALPERN M, JOHNSON D, KABRILAS PJ. The diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease in a managed care environment. *Arch Inter Med* 1996; 56: 417-84.
4. SONNENBERG A, DELCO F, EL-SERAG HB. Empirical therapy versus diagnostic test in gastroesophageal reflux disease. A medical decision analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1001-8.
5. CSENDES A, BURDILES P, SMOK G, ROJAS J, FLORES N, DOMIC S, QUIROZ J, HENRÍQUEZ A. Hallazgos clínicos, endoscópicos y magnitud del reflujo de contenido gástrico y duodenal en pacientes con metaplasia intestinal cardial y esófago de Barrett corto, comparados con controles. *Rev Méd Chile* 1999; 127: 1321-8.
6. CSENDES A, ALVAREZ F, BURDILES P, BRAGHETTO I. Magnitud del reflujo ácido gastroesofágico medido por pHmetría esofágica de 24 h y manometría comparando el grado de esofagitis endoscópica. *Rev Méd Chile* 1999; 122: 59-67.
7. CSENDES A, ALVAREZ F, MEDINA E. Prevalencia de síntomas digestivos en mujeres normales adultas y su asociación con coleditiasis. *Rev Méd Chile* 1995; 122: 531-6.
8. FUCHS KH, DEMEESTER TR, ALBERTUCCI M. Specificity and sensitivity of objective diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1987; 102: 575-80.
8. ZANINOTTO G, DEMEESTER TR, SCHMIZER W, JOHANSSON KE, CHENG S. The lower esophageal sphincter in health and disease. *Am J Surg* 1988; 155: 104-11.
9. TIFERA L, FEIN M, LITTER MA, BREMNER CG, CROOKES PF, PETERS JH ET AL. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *Ann Surg* 1997; 63: 933-6.
10. CSENDES A, BURDILES I, MALUENDA F, CORTÉS C. Características clínicas y de laboratorio en pacientes con reflujo gastroesofágico crónico patológico. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 769-80.
11. CSENDES A, SMOK G, ALVAREZ F, BRAGHETTO I. Pacientes con reflujo gastroesofágico patológico sin esofagitis erosiva: correlación de los aspectos endoscópicos e histológicos de la esofagitis. *Rev Méd Chile* 1994; 122: 159-63.
12. CSENDES A, CORONEL M, AVENDAÑO R, CÓRDOVA H, ZENTENO G. Localización endoscópica del cambio de mucosa escamoso-columnar en pacientes con diferentes grados de reflujo gastroesofágico patológico. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 1320-4.
13. CONSTANTINI M, CROOKES PF, BREMNER RM, HOEFT SF, ELUSAR A, PETERS JM ET AL. Value of physiologic assessment of foregut symptoms in a surgical practice. *Surgery* 1993; 114: 780-6.
14. PATTI M, DIENER URS, TAMBURINI A, MOLENA D, WAY LW. Role of esophageal function tests in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2001; 597-602.
15. COLAS-ATGER E, BONAZ B, PAPIILLON E, GUEDDAH N, ROLACHON A, BAST R ET AL. Relationship between acid reflux episodes and gastroesophageal reflux symptoms is very inconstant. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 645-52.
16. NASI A, MORAES FILHO JPP, ZILBERSTEIN B, CECCONELLO I, GAMA-RODRÍGUEZ JJ, PINOTTI W. Gastroesophageal reflux disease: clinical, endoscopic and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Dis Esoph* 2001; 14: 41-99.
17. AVIDAN B, SONNENBERG A, SCHNELL TG, SONTAG SI. Acid reflux is a poor predictor for severity of erosive reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2565-73.
18. BYTZER P, HAVELUND T, MOLLER HAUSEN J. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. *Scand J Gastroent* 1993; 28: 119-25.
19. CSENDES A, SMOK G, BURDILES P. «Carditis»: An objective histological marker of gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus* 1998; 11: 101-5.
20. CSENDES A, SMOK G, SAGASTUME H, ROJAS J. Estudio prospectivo endoscópico y biopsico de la prevalencia de metaplasia intestinal en la unión gastroesofágica en controles y en pacientes con reflujo gastroesofágico. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 155-61.
21. WIENER GJ, MORGAN TM, COOPER JB, WRI WC, CASTELL DO, SINCLAIR JW, RICHTER JE. Ambulatory 24 h esophageal pH monitoring reproducibility and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1127-33.