

Tesis Doctoral

Factores de riesgo, ansiedad y depresión en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Dispepsia funcional, y sus subgrupos. Estudio transversal en 357 pacientes



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

Memoria presentada por el **Dr. Antonio M^a Caballero Mateos**, para
optar a *Doctor por la Universidad de Granada*

Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Director Dr. Eduardo Redondo Cerezo

Universidad de Granada. Departamento de Medicina

Granada, Diciembre de 2022

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Antonio María Caballero Mateos
ISBN: 978-84-1117-790-0
URI: <https://hdl.handle.net/10481/81246>

Dr. Eduardo Redondo Cerezo, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada,

CERTIFICA:

Que Don Antonio María Caballero Mateos, graduado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi dirección el trabajo presentado, titulado “*Factores de riesgo, ansiedad y depresión en la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Dispepsia funcional, y sus subgrupos. Estudio transversal en 357 pacientes*”, que constituye la memoria para optar al Grado de Doctor en Medicina.

Revisado dicho trabajo, quedo conforme para su presentación y para que sea juzgado por el tribunal correspondiente.

Fdo. Eduardo Redondo Cerezo.

En Granada, a 12 de Diciembre de 2022.

A mi padre, ideólogo y motor de este trabajo. Sin él, habría sido imposible.

A mi madre, por su apoyo y cariño incondicional y en todo momento.

A Sara, por aguantar estoicamente la montaña rusa de emociones durante estos años.

A Juanito, desde el primer momento ofreciste tu ayuda y me transmitiste motivación y alegría para este y cualquier proyecto. Has sido un gran ejemplo para la vida.

Estés donde estés, descansa en paz

Agradecimientos

A todos los compañeros de los hospitales **San Cecilio, Virgen de las Nieves y Santa Ana** que me han ayudado a completar este hito, aguantando pacientemente mis infinitos recordatorios.

Agradecemos a la **Sociedad Andaluza de Patología Digestiva** (SAPD) su apoyo a esta investigación a través de la beca *Gonzalo Miño*.

Agradecimiento al **proyecto P18-RT-1765. BIGDATAMED**. Análisis de datos en Medicina: “*De las historias clínicas al Big Data*”. I+D+I project de la Junta de Andalucía, España.

Y, con especial cariño, a todos los **pacientes** que han participado en este estudio, invirtiendo su tiempo, compartiendo sus experiencias y, en ocasiones, sus lágrimas durante las encuestas, sin esperar nada a cambio.

Índice

Introducción

1. Dispepsia, Dispepsia No Investigada y Dispepsia Funcional (pág. 8)

- Criterios de Roma IV

2. Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (pág. 17)

- Criterios de Montreal, Roma y Lyon
- Síndrome esofágico sintomático (sin lesiones):
 - a) Síndrome de reflujo típico
 - b) Síndrome de dolor torácico no cardíaco
- Síndrome esofágico con lesiones:
 - a) Esofagitis
 - b) Estenosis
 - c) Esófago de Barrett
 - d) Adenocarcinoma esofágico
- Síndromes extra-esofágicos:
 - a) Asociaciones reconocidas
 - b) Asociaciones propuestas
- Evaluación de los síntomas (cuestionarios)
- Gastroscopia
- pH-metría de 24 horas
- Probabilidad de asociación entre síntomas y episodios de reflujo: SAP e IS
- Impedanciometría
- Prueba de IBP (inhibidores de la bomba de protones)
- Pepsina en saliva
- Estudios histológicos con microscopía óptica (MO) y electrónica (ME). Dilataciones esofágicas intercelulares

3. Dispepsia, Dispepsia Funcional y Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (pág. 33)

- Solapamiento entre Dispepsia, Dispepsia Funcional y ERGE

- a) Mecanismos de la ERGE con síntomas dispépticos asociados
- b) Respuesta sintomática a la antisecreción
- Relación entre ERGE-No Erosiva (ENE) y Dispepsia Funcional

4. Factores de riesgo en la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico y Dispepsia Funcional (pág. 47)

- Factores de riesgo en la ERGE
- Factores de riesgo en la DF

Objetivos (pág. 57)

Pacientes, material y métodos (pág. 59)

Resultados (pág. 68)

Discusión (pág. 80)

Conclusiones (pág. 92)

Glosario

DEI = dilataciones esofágicas intercelulares

DF = dispepsia funcional

DI = dispepsia investigada

DNI = dispepsia no investigada

DO = dispepsia orgánica

EE = ERGE erosiva (esofagitis)

EEA = EE asintomática

EES = EE sintomática

ENE = ERGE no erosiva

ERGE = enfermedad por reflujo gastro-esofágico

FR = factores de riesgo

GERD-Q = *gastro-esophageal reflux disease questionnaire*

GIS = *gastroesophageal reflux impact scale*

GSRS = *gastrointestinal symptom rating scale*

HR = hipersensibilidad esofágica al reflujo

IBP = inhibidores de la bomba de protones

LDQ = *Leeds Dyspepsia Questionnaire*

LDQ-SF = *Leeds Dyspepsia Questionnaire-Short Form*

ME = microscopio electrónico

MO = microscopio óptico

PF = pirosis funcional

RDQ = *reflux disease questionnaire*

RGE = reflujo gastro-esofágico

SDE = síndrome de dolor epigástrico

SMP = síndrome de molestias postprandiales

SMx = síndrome mixto (solapamiento)

1

Dispepsia, Dispepsia No Investigada y Dispepsia Funcional

Los síntomas con origen en el tracto digestivo alto son muy frecuentes en la población general, correspondiendo en la mayoría de los casos a pacientes con dispepsia y/o Enfermedad por reflujo gastroesofágico (**ERGE**)

La dispepsia es un síndrome que ya quedó inicialmente definido por los criterios de Roma II (1) y se refiere a cualquier molestia o dolor, persistente o recurrente, localizado en la parte alta y central del abdomen (entre el ombligo y la apófisis xifoides del esternón y entre las dos líneas medias de las clavículas). Esta molestia o dolor puede estar o no relacionado con la ingesta; es decir, puede aparecer tanto en la fase postprandial como en ayunas. Actualmente, los **síntomas dispépticos** son dolor epigástrico, ardor epigástrico, pesadez o plenitud postprandial y saciedad precoz, pero no se califican así a las náuseas, vómitos, pirosis o regurgitación ácida. Estos dos últimos se consideran muy característicos de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE), entidad diferente a la dispepsia, aunque con mucha frecuencia se solapa con ella. En un intento para homogeneizar las investigaciones sobre la dispepsia se ha incluido en la definición un parámetro temporal y, así, es preciso que los síntomas hayan aparecido en los últimos 6 meses y, en ese tiempo, muestren una duración de ≥ 3 meses.

La dispepsia tiene, en la población general, una prevalencia aproximada del 20-30% (2,3). Es muy frecuente que los médicos confundan el manejo del paciente con síntomas dispépticos no investigados (**dispepsia no investigada** o **DNI**) con el paciente al que ya se le ha realizado una investigación con el fin de conocer la causa de sus síntomas (**dispepsia investigada** o **DI**). En la práctica clínica diaria, la fórmula sería: **Dispepsia = DNI + DI**. La DNI sería, por lo tanto, el diagnóstico que daríamos a un paciente que refiere síntomas dispépticos y nada más; es decir, una escasa aportación en la búsqueda del origen de los síntomas. Ésta sería la primera toma de contacto con el problema, la primera visita de un paciente que nos relata que padece síntomas dispépticos. Otra cuestión diferente es la DI, en donde se presupone que ya se han practicado exploraciones conducentes a la búsqueda del origen de los síntomas. En este sentido, la DI se podría subdividir en:

- **Dispepsia orgánica (DO)**, cuando se encuentra la causa orgánica que la produce: úlcera gastroduodenal, cáncer gástrico o de páncreas, pancreatitis crónica, consumo de AINE, consumo excesivo de alcohol o tabaco, etc. Según que el número de exploraciones

realizadas para llegar al diagnóstico de DO sea menor o mayor, su frecuencia oscila entre el 25-50% (4).

- **Dispepsia funcional (DF)**. Está encuadrada en la categoría **B1** de los recientes criterios de **Roma IV** (5) para los trastornos funcionales gastrointestinales. La DF se define como aquella en donde tras la práctica de una o varias exploraciones no se aprecia causa orgánica objetiva que justifique los síntomas, habiéndose excluido previamente la presencia de enfermedades sistémicas o metabólicas que pudieran ser el origen de los síntomas dispépticos (**tabla 1**) (5). Según los criterios de Roma IV, la exploración sobre la que se basa la calificación de una dispepsia como DF es la gastroscopia. En el total de pacientes con DNI, la frecuencia de DF es del 50-75%, dependiendo del número de exploraciones utilizado en la investigación diagnóstica. Por lo tanto, siguiendo la anterior simple formulación, la **Dispepsia = DNI + DO + DF**.

Sin embargo, no es raro que en la DF se puedan encontrar alteraciones fisiopatológicas o microbiológicas (p.e. infección por *H. pylori*. En España, \approx 50% de la población general es *Hp+*) (6) que no se consideran necesariamente responsables de los síntomas e, incluso, pueden apreciarse trastornos motores (principalmente: gastroparesia y defectuosa relajación adaptativa, presentes en hasta el 30% y 40%, respectivamente, de los pacientes con DF) o sensoriales (hipersensibilidad visceral, presente en hasta el 50% de los pacientes con DF) con un dudoso protagonismo clínico (5). La demostración del papel de tales alteraciones en los síntomas dispépticos solo sería evidente cuando tras su corrección/eliminación se produjera paralelamente la mejoría/resolución sintomática; lo cual no suele ser la norma. Según los criterios de Roma IV, la DF se puede subdividir a su vez en **dos Síndromes** (5) (**tabla 2**):

- Síndrome de DF en relación con la ingesta ó **Síndrome de Molestias (*distress*) Postprandiales (SMP)** (categoría **B1a**), en donde predominan síntomas como pesadez postprandial y saciedad precoz
- Síndrome de DF con predominio de **dolor/ardor en epigastrio (SDE)** (categoría **B1b**)

Sin embargo, un reciente estudio llevado a cabo por Vakil et al. (7) apreció que esta clasificación tiene poca utilidad ya que existe un marcado solapamiento entre ambos síndromes (hasta 68% de los pacientes estudiados). Es el denominado **Síndrome de Solapamiento o Mixto (SMx)**.

Tabla 1. Criterios de Roma IV para el diagnóstico de la dispepsia funcional (categoría B1 de los criterios de Roma IV; referencia 5)

- Deben de estar presentes ≥ 1 de los siguientes síntomas dispépticos:
 - a) Plenitud/pesadez postprandial
 - b) Saciedad precoz
 - c) Dolor epigástrico
 - d) Ardor epigástrico
- y, además:
 - a) Comprobar la ausencia de una enfermedad orgánica, sistémica o metabólica. La normalidad estructural digestiva alta se confirmará con la práctica de una gastroscopia
 - b) Los síntomas deben haber comenzado ≥ 6 meses antes del diagnóstico y cumplir los criterios anteriores en los últimos ≥ 3 meses.

Tabla 2. Criterios de Roma IV para el diagnóstico de los subtipos de dispepsia funcional (referencia 5)

1. Síndrome de molestias (*distress*) postprandiales (categoría **B1a**):

- Deben de estar presentes ≥ 1 de los siguientes síntomas dispépticos, al menos **3 días por semana**:
 - a) Plenitud/pesadez postprandial tras ingesta normal y de intensidad suficiente como para interferir las actividades normales
 - b) Saciedad precoz que impide acabar una comida normal y de intensidad suficiente como para impedir finalizar una comida normal
 - c) Apoyan el diagnóstico la presencia de otros síntomas como la presencia de dolor/ardor epigástrico postprandial, distensión abdominal en epigastrio, las náuseas postprandiales (no vómitos) o los eructos excesivos
 - d) Puede coexistir con el síndrome de dolor/ardor epigástrico, la pirosis (propia de la ERGE) y el Síndrome de Intestino Irritable (SIR), aunque los síntomas aliviados con la deposición o expulsión de gas no deben de considerarse en este apartado

2. Síndrome de dolor/ardor epigástrico (categoría **B1b**):

- Deben de estar presentes los siguientes síntomas
 - a) Dolor y/o ardor localizado en epigastrio de intensidad moderada y al menos **1 vez por semana**, de suficiente intensidad como para interferir la actividad normal
 - b) Apoyan el diagnóstico: el dolor puede ser en ayunas y también puede ser desencadenado o aliviado con la ingesta. Pueden estar presentes la distensión postprandial epigástrica, los eructos, las náuseas (no los vómitos)
 - c) No cumplirá los criterios del dolor biliar
 - d) Puede coexistir con el síndrome de molestias postprandiales, la pirosis (propia de la ERGE) y el Síndrome de Intestino Irritable (SIR), aunque los síntomas aliviados con la deposición o expulsión de gas no deben de considerarse en este apartado

En España se ha comunicado que la prevalencia de la dispepsia en la población general es $\approx 24\%$ (6,8), lo que equivale a 11-12 millones de pacientes. Aproximadamente 1 de cada

5 (\approx 20%) acuden al médico por este motivo; es decir, unos 2-3 millones de personas, dependiendo ello de diversos factores (6,8): edad del paciente, disponibilidad de los servicios sanitarios, tradiciones culturales, antecedentes pépticos personales o familiares, cancerofobia (a veces también en relación con la edad avanzada) y, sobre todo, la presencia de signos y síntomas de alarma que aumentan la posibilidad de presentar un proceso orgánico subyacente (**tabla 3**). De esos 2-3 millones de personas con dispepsia que solicitan ayuda médica solo unos cuantos ($<$ 10%; es decir, unos 200-300 mil pacientes) serán investigados por presentar signos o síntomas de alarma u otras razones que también conducen a una elevada la posibilidad de presentar una enfermedad orgánica (6,8) (**tabla 4**).

Tabla 3. Signos y síntomas de alarma que sugieren, con más probabilidad, la existencia de un proceso orgánico subyacente

- Disfagia/Odinofagia
- Dolor intenso/continuo
- Vómitos repetidos
- Pérdida de peso
- Anemia
- Hematemesis/melenas
- Ictericia
- Masas abdominales
- Adenopatías

Tabla 4. Factores de riesgo que sugieren, con más probabilidad, la existencia de un proceso orgánico subyacente

- **Signos y síntomas de alarma** (tabla 3)
- Edad $>$ 45-50 años
- Síntomas de reciente aparición
- Cambios en los síntomas habituales
- Antecedentes pépticos
- Consumo reciente o actual de AINE
- Curso crónico ó continuo de la dispepsia
- Pacientes psiquiátricos
- Miedo a presentar enfermedad grave (cancerofobia)
- No mejoría o recidiva precoz tras seguir un tratamiento empírico

Aunque son muchas las exploraciones que pueden ser utilizadas en la evaluación de los pacientes con dispepsia (gastroscopia, ecografía, manometría, estudios de vaciamiento gástrico, pH/impedanciometría de 24 horas, radiología simple y con bario, CPRE, TAC, RMN, etc.), la investigación básica según los criterios de Roma IV incluye – junto a una **historia clínica** y **exploración física** - la práctica de una **gastroscopia**, a la que habitualmente se le añaden unas determinaciones **analíticas** (hemograma completo, VSG, bioquímica, hormonas

tiroideas, estudio de celiaquía y electrolitos). La elección de la gastroscopia como prueba básica y principal se sustenta en su elevada sensibilidad y especificidad (ambas $\approx 100\%$) y en que $\approx 50\%$ de la patología orgánica detectable tras endoscopia es ácido-dependiente (4). Solo realizando una gastroscopia, se encuentra que cerca del 50% de los pacientes con dispepsia mostrarán una causa orgánica (DO) y el restante 50% serán calificados de DF. Sin embargo, si utilizamos más exploraciones se puede comprobar que del subgrupo de DF se *desprenden* diversos procesos orgánicos no detectados mediante la gastroscopia. Tras la gastroscopia, la pH/impedanciometría de 24 horas, seguida de los estudios de vaciamiento gástrico con radioisótopos y manometría esofágica constituirían los siguientes pasos en su estudio (4). No obstante, estas pruebas son realizadas sólo en centros de tercer nivel y en casos concretos, dada su baja rentabilidad y sensibilidad/especificidad en el estudio de dispepsia.

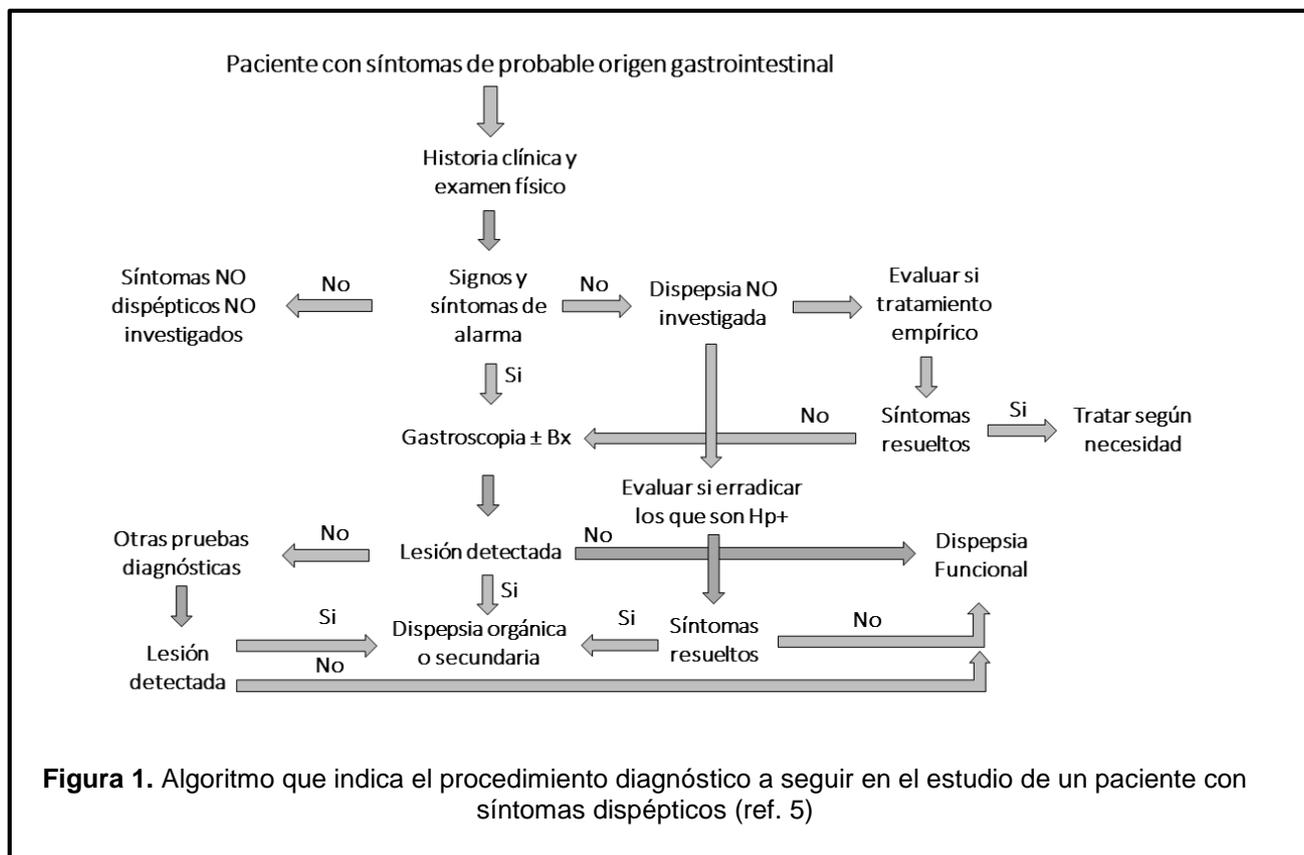
Se debe de considerar el escaso valor predictivo diagnóstico de los síntomas dispépticos para distinguir una dispepsia orgánica de una funcional (5,9,10). Así, no es útil pensar que una determinada sintomatología o agrupación sintomática (*cluster*) es predictiva de un ulcus duodenal frente a la posibilidad de una DF. Tampoco lo es que síntomas como la pesadez o saciedad precoz orienten sobre un trastorno de la motilidad gastrointestinal frente a la posibilidad de presentarse un proceso orgánico. Se han desarrollado varios **cuestionarios** para cribar/seleccionar a los pacientes con DF. Inicialmente se parte de un problema, la ausencia de una reconocida y aceptada definición de dispepsia. Este aspecto se ha solventado en gran parte tras las 4 reuniones que dieron lugar a los criterios de Roma (1,5). Varios cuestionarios han intentado detectar la frecuencia e intensidad de la dispepsia (11-15). La validación de dichos cuestionarios debe hacerlos útiles tanto en poblaciones generales como en pacientes evaluados en un segundo y tercer nivel sanitario. El **Leeds Dyspepsia Questionnaire (LDQ)**, y, posteriormente, su forma breve (LDQ-Short Form o **LDQ-SF**) cumplen estos requisitos, son unidimensionales (solo evalúa síntomas) y solventan la ausencia de un “*patrón oro*” con el que compararse con la experiencia de los profesionales médicos implicados en su desarrollo (16,17). El LDQ-SF consta de dos apartados referidos a frecuencia y gravedad/intensidad y un apartado extra sobre el síntoma más molesto. Este cuestionario ocupa una hoja A-4, evalúa 4 síntomas en un período de evaluado a 3 meses, con 5 opciones (0= nunca, 1= menos de 1 vez al mes, 2= entre 1 vez/semana y 1 vez/mes, 3= entre 1 vez/día y 1 vez/semana y 4= una o más veces al día. Con valores de 0-16 en cada uno de los 2 apartados) y se acompaña también de un pictograma para facilitar la auto-cumplimentación. Este cuestionario ha mostrado una sensibilidad/especificidad de 77%-73%.

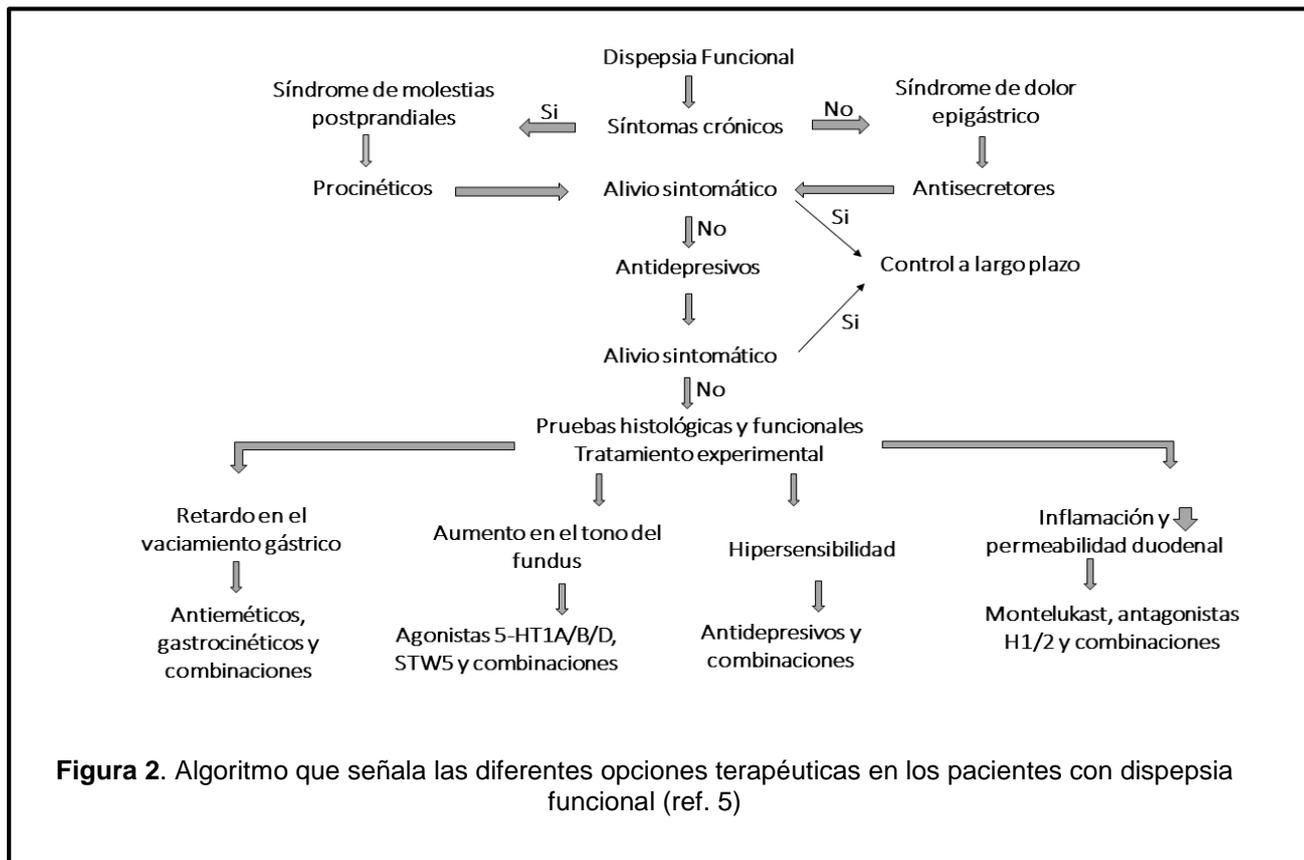
Ante un paciente, una vez seleccionado con un cuestionario adecuado, se puede desarrollar un algoritmo de estudio basado en la presencia/ausencia de factores de riesgo para la existencia de un proceso orgánico subyacente (**figura 1**). Para llegar al diagnóstico de DF es preciso haber investigado a los pacientes con dispepsia mediante la práctica de una **gastroscopia**, preferentemente durante la crisis dispéptica y sin tratamiento antisecretor

previo para evitar falsos diagnósticos, siendo recomendable la toma rutinaria de **biopsias** para investigar la presencia de infección por *H. pylori* (prueba de la ureasa rápida), cuya erradicación será solo efectiva en algunos casos ($\approx 10\%$ de las DF y en áreas de alta prevalencia para la infección) (18,19).

El 30-50% de las DF muestran algún trastorno de la motilidad. Lo más frecuente es que no exista una relación directa con los síntomas, pudiendo ser incluso asintomático (p.e. gastroparesia asintomática) (20). Los trastornos motores más frecuentemente registrados en la DF son la gastroparesia - hipomotilidad antral postprandial (hasta el 30%) - y los trastornos en la acomodación y relajación adaptativa (hasta el 40%). La escasa relación entre estos trastornos motores y los síntomas en la DF explican la baja rentabilidad de su estudio mediante pruebas diagnósticas más complejas (21).

Si existe un proceso en donde el arte de la Medicina tenga un importante valor, ese es la DF. El problema parte de un hecho contundente: a pesar de los grandes esfuerzos de investigación realizados en los últimos 50 años aún, hoy en día, la DF es un conglomerado de síndromes que no sabemos o podemos diferenciar y que, para complicar todavía más el problema, se solapa ampliamente con otros procesos como la ERGE no erosiva (ERGE sin lesiones en el esófago) o el síndrome del intestino irritable. Esta heterogeneidad etiopatogénica y fisiopatológica de la DF explicaría por qué solo un grupo de pacientes responderá a la terapia antisecretora, otro a los gastrocinéticos y otros a bajas dosis de antidepressivos (**figura 2**) (18).





- Es casi un axioma el que a los pacientes con DF se le den **recomendaciones** a cerca de la dieta y estilo de vida saludable. Así se recomienda tomar alimento en escaso volumen, que no contenga mucha grasa, no abusar del tabaco, café, alcohol o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Pero nada de ello se ha estudiado sistemáticamente, ni se ha establecido científicamente su valor en la DF (18).
- Ya se ha comentado el papel que tiene la erradicación de la infección por *H. pylori* en la DF (19), con un calculado *número de tratamientos necesarios* de 14 (NNT: *number needed to treat*). Estudios económicos han apreciado que la erradicación de la infección por *H. pylori* es una aproximación más coste/eficaz que la administración intermitente, pero a largo plazo, de otros tratamientos farmacológicos. Sin embargo, se desconoce en cuál de los síndromes de la DF podría ser más eficaz esta medida.
- La medicación **antisecretora** (antiH₂ e IBP) ha demostrado ser un 10-15% superior vs placebo en el tratamiento de la DF (22-26). Sin embargo, se debe de considerar que la ERGE solapa ampliamente con la DF (casi el 70% de ERGE no erosivas presentan DF y 50% de DF tienen también ERGE no erosiva). Por ello, el subgrupo de pacientes con DF que solapen con la ERGE será el que más se beneficie del tratamiento anti-secretor, dada la comprobada eficacia de estos fármacos en la ERGE. Por lo comentado, este tipo de terapia sería más eficaz en el síndrome de dolor epigástrico vs síndrome de molestias postprandiales

- Se ha comprobado que el uso de **gastrocinéticos** (p.e. domperidona) es un 33% más eficaz en la DF vs placebo, con un NNT de 6 (22,24). El itopride, que antagoniza los receptores D2 de la dopamina e inhibe la anticolinesterasa es más eficaz sobre los síntomas que componen el síndrome de molestias postprandiales (pesadez postprandial y saciedad precoz) y no parecen tener muchos ni importantes efectos adversos. La acotiamida es superior al placebo en el control de los síntomas dispépticos y muestra un NNT de 6. Relaja el fundus y tiene efectos pro-colinérgicos, por lo que también sería más eficaz en el síndrome de molestias postprandiales.
- Los **psicótrofos**, en especial los **antidepresivos**, han demostrado ser superiores al placebo en el tratamiento de la DF (27) en una revisión sistémica con estudios muy heterogéneos. Un reciente estudio multicéntrico comparó los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) con los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina en el tratamiento de la DF (28). Éstos tenían poco efecto y más intolerancia que los primeros, quienes a bajas dosis fueron más eficaces que el placebo en el control del dolor epigástrico (síndrome de dolor epigástrico), aunque sin efecto en los pacientes con síndrome de molestias postprandiales o vaciamiento gástrico lento. Otro aspecto evaluado en el tratamiento de la DF es la **psicoterapia** (técnicas de relajación e hipnosis), casi siempre como tratamiento de rescate en los pacientes con síntomas intensos y/o que no responden a las medidas farmacológicas. Algunos ensayos clínicos comunican su efecto positivo, aunque suelen evaluar pocos casos y sin selección adecuada.
- El tratamiento de la **inflamación** de bajo grado (eosinófilos y/o mastocitos) detectada en el duodeno de un subgrupo de pacientes con DF (29,30) ha inducido al uso de fármacos anti-asmáticos: montelukast (antagonista de los receptores cysLT que estabilizan los eosinófilos) y los antagonistas H₁ de la histamina, cuyo definitivo efecto en este subgrupo de la DF está por confirmar.

Bibliografía

1. **Talley NJ**, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(suppl):37-42
2. **Corazziari E**. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:613-31
3. **El Serag HB**, Talley NJ. Systematic review: The prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:643-54
4. **Klauser AG**, Voderholzer WA, Knesewitscht PA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. What is behind dyspepsia? *Dig Dis Sci* 1993;38:147-54
5. **Stanghellini V**, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380–92
6. **Caballero Plasencia AM**, Sofos Kontoyannis S, Valenzuela Barranco M, Martín Ruiz JL, Casado Caballero FJ, Guilarte López-Mañas, J. Epidemiología de la dispepsia en una población mediterránea elegida al azar. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:781-6
7. **Vakil N**, Halling K, Ohlsson L, Wernersson B. Symptom overlap between postprandial distress and epigastric pain syndromes of the Rome III dyspepsia classification. *Am J Gastroenterol* 2013;108:767-74
8. **Caballero Mateos AM**, Redondo Cerezo E. Dispepsia, dispepsia funcional y criterios de Roma IV. *Rev Esp Enferm Dig* 2018;10:530-1
9. **Caballero Plasencia AM**, Muros Navarro MC, Martín Ruiz JL, Valenzuela-Barranco M, de los Reyes García MC, Casado-Caballero FJ, et al. Dyspeptic symptoms and gastric emptying of solids in patients with functional

- dyspepsia. Role of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:745-51
10. **Talley NJ**, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86
 11. **Jones R**. Dyspeptic symptoms in the community. *Gut* 1989;30:893-8
 12. **Talley NJ**, Phillips SF, Melton LJ, Wiltgen C, Zinsmeister AR. A questionnaire to identify bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;111:671-4
 13. **Veldhuyzen van Zanten SJO**, Tytgat KMAJ, Pollack PT, Goldie J, Goodacre RL, Riddell RH, et al. Can severity of symptoms be used as an outcome measure in trials of non-ulcer dyspepsia and *Helicobacter pylori* associated gastritis. *J Clin Epidemiol* 1993;46:273-9
 14. **El-Omar EM**, Banerjee S, Wirz A, McColl EL. The Glasgow Dyspepsia severity score – a tool for the global measurement of dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:967-71
 15. **Fraser A**, Delaney B, Moayyedi P. Symptom-based outcome measures for dyspepsia and GERD trials: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:442–52
 16. **Moayyedi P**, Duffett S, Braunholtz D, Mason S, Richard ID, Dowel AC, et al. The Leeds Dyspepsia Questionnaire: a valid tool for measuring the presence and severity of dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1257–62
 17. **Fraser A**, Delaney BC, Ford AC, Qume M, Moayyedi P. Short-Form Leeds Dyspepsia Questionnaire validation study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:477-86
 18. **Talley NJ**, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129:1756-80
 19. **Moayyedi P**, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Sys Rev* 2005;(1):CD002096
 20. **Sarnelli G**, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003;98:783–8
 21. **Tack J**, Caenepeel E, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-35
 22. **Moayyedi P**, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane upper gastrointestinal and pancreatic diseases group. Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001960.
 23. **Moayyedi P**, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004;127:1329–37
 24. **Veldhuyzen van Zanten SJO**, Cleary C, Talley NJ, Peterson TC, Nyren O, Bradley LA, et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for the design of future trials: report of an international working party. *Am J Gastroenterol* 1996;91:660–73
 25. **Tack J**, Caenepeel P, Arts J, Lee KJ, Sifrim D, Janssens J. Prevalence and symptomatic impact of non-erosive reflux disease in functional dyspepsia. *Gut* 2005;54:1370–6
 26. **Talley NJ**, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia. Double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65
 27. **Koloski NA**, Jones M, Talley NJ. Investigating the directionality of the brain-gut mechanism in functional gastrointestinal disorders. *Gut* 2012;61:1776-7
 28. **Talley NJ**, Locke GR, Saito YA, et al. Effect of amitriptyline and escitalopram on functional dyspepsia: a multicenter, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2015;149:340-9
 29. **Wauters L**, Burns G, Ceulemans M, et al. Duodenal inflammation: an emerging target for functional dyspepsia? *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:511-23
 30. **Ronkainen J**, Aro P, Walker MM, et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:24-32

2

Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico

A lo largo de los años el concepto de Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico (**ERGE**) sufrió modificaciones en el consenso de Montreal (1), completándose los detalles de la definición y aspectos fisiopatológicos en los de Roma (2) y Lyon (3). Recientemente, Katzka et al. (4) definieron los fenotipos, dando lugar a una familia de síndromes. Al ser la base del diagnóstico de la ERGE la presencia de unos síntomas característicos, existe un primer problema y es que puede no distinguirse bien de la dispepsia y de la DF, lo que complica el manejo de los pacientes con unos u otros procesos. Por otro lado, está la consideración de las manifestaciones extraesofágicas de la ERGE, lo que infra o sobre diagnostica el proceso. Un tercer punto en discusión es la definición aceptada de esófago de Barrett. Por estos motivos, se llegaron a las siguientes conclusiones (1,2,3):

La ERGE se produce cuando el contenido del estómago (ácido, débilmente ácido, duodenal alcalino o gaseoso) refluye hacia el esófago produciendo síntomas o complicaciones (lesiones). Los síntomas llegan a considerarse como relevantes cuando afectan al bienestar del sujeto. Así, puede haber una pirosis o regurgitación esporádica y leve, poco relevante y ello no se considera ERGE. Sin embargo, no se considera necesario medir el bienestar mediante cuestionarios de calidad de vida. En los estudios sobre población general, se consideran síntomas molestos que afectan al bienestar aquellos leves que suceden ≥ 2 veces a la semana o los moderados/intensos que aparecen ≥ 1 vez a la semana. En todo caso, la afectación vital de los síntomas queda a criterio subjetivo del paciente. Los dos principales síntomas son: **ardor retroesternal o pirosis** y la **regurgitación**, siendo complicaciones la presencia de lesiones orgánicas como la **esofagitis por reflujo, estenosis, el esófago de Barrett** y el **adenocarcinoma**. Los pacientes pueden ser diagnosticados solo mediante síntomas (bien por el síntoma predominante o por cuestionarios) o tras el resultado de exploraciones que demuestran el reflujo gastroesofágico (**RGE**): pH/impedanciometría de 24 horas, o las lesiones producidas por el mismo: gastroscopia, histología (microscopía óptica y electrónica).

Actualmente, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que para definir a un paciente como portador de una ERGE se precisa la positividad de al menos uno de esos 3 procedimientos diagnósticos, quedando clasificados como **ERGE tanto la ERGE Erosiva o con lesiones (EE)**, como la **ERGE No Erosiva o sin lesiones (ENE)**. Actualmente, a la Pirosis Funcional (**PF**) y a la Hipersensibilidad al reflujo (**HR**) no se las considera parte de la ERGE y sí de los trastornos funcionales del esófago. La fórmula, según los criterios de Roma IV, sería: ERGE = EE + ENE "verdadera" (2) (**figura 3**) y se define mediante:

1. **Gastroscopia**: presencia de **esofagitis** (graduación mediante la clasificación de Los Ángeles A-D (5) u alguna otra clasificación (p.e. Savary-Miller)

2. pH-metría: para detectar un $\text{pH} < 4$ en el esófago, durante $> 5.5\%$ del tiempo de registro, lo que sería calificado de **reflujo patológico**. En algún estudio se ha considerado también la opción de una pH-metría *en el límite* ($\text{pH} < 4$ durante el $3.5\text{-}5.5\%$ del tiempo total de registro) + una respuesta sintomática positiva a la terapia con inhibidores de la bomba de protones (**IBP**) (ausencia de síntomas de RGE en los 3 días previos al estudio con pH-metría)
3. La Probabilidad de Asociación entre Síntomas y la presencia de un episodio de RGE en la pH-metría (**SAP+**: $\geq 95\%$ de los episodios coinciden) o el Índice Sintomático (**IS+**: $>$ del 50% de los episodios sintomáticos – pirosis - coinciden con episodios de reflujo en la pH-metría).

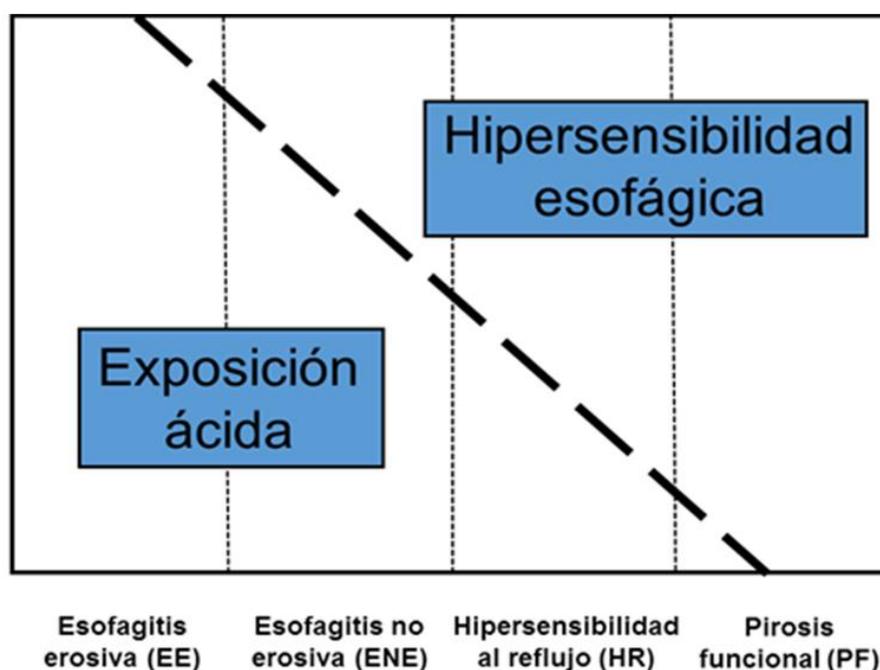


Figura 3. Interacción entre la exposición al ácido y la hipersensibilidad del esófago. La influencia del ácido sería máxima en la EE y la de la hipersensibilidad en la PF. Participan de ambos factores la ENE (mayor predominio del ácido) y la HR (mayor predominio de la hipersensibilidad) (referencia 2)

Cuando tras la realización de una gastroscopia hay síntomas, pero no lesiones, hablamos de **ENE** (o ERGE con gastroscopia negativa). Será **EE** si existen lesiones orgánicas secundarias al RGE en la gastroscopia. En el amplio estudio epidemiológico de Dent et al. (6) Sobre 61.281 sujetos se apreció una prevalencia de esofagitis en la población general de $6.4\text{-}15.5\%$ que, en sujetos sin síntomas sugerentes de RGE, fue de $6.1\text{-}12.1\%$. Estos datos hablan de la importancia de la Esofagitis Erosiva Asintomática (**EEA**). Sin embargo, el primer obstáculo para el diagnóstico de ERGE es que la gastroscopia observa lesiones

macroscópicas sólo en aproximadamente 1/3 de los pacientes con síntomas (7-9) y un 10-15% de los pacientes con síntomas sugerentes de RGE tienen gastroscopia y pH-metría normal. Estos datos sugieren que entre el 37-60% (media de 50%) de las ENE tienen pH-metría normal (10-12), explicándose así el que estos pacientes respondan un 10-30% menos a los IBP que los que tienen EE (es decir, solo mejoran un 43-46% de los tratados) (13-15). La sintomatología no se justificaría sobre la base de un reflujo ácido, sino sobre la de un reflujo alcalino, reflujo de gas, dilatación esofágica proximal, contracciones longitudinales y circulares del músculo esofágico con isquemia parcial e hipersensibilidad visceral (16-18). En estos casos, es útil el SAP y el IS en donde se evalúa el número de síntomas que aparecen en un estudio con pH-metría y que se correlacionan con episodios de RGE ácido $\text{pH} < 4$ (19-20), considerándose que un $\text{SAP} \geq 95\%$ o $\text{IS} > 50\%$ son indicativos de ERGE, a pesar de ser la gastroscopia y pH-metría normales. Son, por lo tanto, pacientes que tienen una hipersensibilidad a episodios esporádicos o espontáneos de RGE normales desde el punto de vista de la pH-metría. Esta situación se denomina **Hipersensibilidad al reflujo (HR)** (21) según los criterios de Roma IV (2). Aquellos pacientes con síntomas de RGE, gastroscopia-negativa, pH-metría-negativa y SAP/IS-negativa no se consideran parte del espectro de la ERGE y se califican como portadores de una **Pirosis Funcional (PF)** (2). En el estudio *Diamond* de Dent et al. (22), sobre 203 pacientes con ERGE se obtuvo un dato sorprendente: la pH-metría fue normal en el 34% de los 116 casos con EE.

La ENE es la forma más frecuente de ERGE y solo se le ha dado importancia en los 10 últimos años (23). Suelen ser mujeres sin sobrepeso, ni hernia de hiato (o era pequeña, < 3 cm) y con alguna mayor prevalencia de infección por *H. pylori* (24). En la ENE el RGE se produce tras relajaciones espontáneas y transitorias del esfínter esofágico inferior, con una frecuencia similar a la de los controles sanos. Dentro de las ENE hay un grupo con pH-metría patológica (ENE “verdaderas”) y otro con pH-metría normal (HR). En estos últimos, los síntomas se producirían por el ácido que penetraría, tanto en niveles patológicos como fisiológicos, en las capas inferiores de la mucosa tras la ruptura de la barrera por RGE normal, comidas/bebidas hipertónicas o con elevada temperatura, alcohol, irritantes, tabaco o fármacos. Así se explicaría la respuesta parcial a IBP en los pacientes con HR (25-27). Sin embargo, en la ENE, la respuesta a estos fármacos es inferior a la apreciada en la EE ($\approx 50\%$ vs 60-70%) (28). En todo caso se ha sugerido que la sintomatología en la ENE podría proceder de una hipersensibilidad visceral o a un trastorno motor (39,30), aunque en los últimos años ha adquirido un protagonismo especial la existencia de las dilataciones de los espacios intercelulares (**DEI**) (31-33).

La ERGE es una enfermedad muy frecuente (10,34-36) con prevalencias que varían según la latitud, situándose un valor medio entre el 10-20% de la población general en los países occidentales. El rango de prevalencia anual en estos países está entre 26-60% y de prevalencia semanal entre 12-20% (en EEUU, los valores respectivos son del 59% y 20%)

(37,38). En España, los valores respectivos de prevalencia serían 32% y 10% (39-42), siendo inferior en Asia (2-10%) (43) y rara en África (escasas comunicaciones).

Las manifestaciones de la ERGE se dividen en un síndrome esofágico y otro extraesofágico (**tabla 5**):

Tabla 5. Clasificación de la ERGE según Montreal (ref. 1)

1. **Síndrome esofágico:**
 - a. **Síndrome sintomático:**
 - Síndrome de reflujo típico
 - Síndrome de dolor torácico por reflujo
 - b. **Síndrome con lesiones**
2. **Síndrome extra-esofágico:**
 - a. **Asociaciones reconocidas:** tos, laringitis, asma y erosiones dentales
 - b. **Asociaciones sugeridas:** faringitis, sinusitis, fibrosis pulmonar idiopática y otitis media recurrente

a. **Síndrome esofágico sintomático.** Se subdivide en dos subgrupos:

- **Síndrome de reflujo típico.** Claramente definido por la presencia de síntomas molestos (a criterio cuantificable del paciente): pirosis ± regurgitación aunque, en ocasiones, se pueden sumar otros síntomas no cuantificables en la definición como dolor epigástrico o trastornos del sueño. Se puede definir y diagnosticar solo sobre la base de los síntomas, sin precisar el uso de exploraciones. En ocasiones se trata de pacientes sintomáticos en donde la endoscopia fue normal (44); es decir, ENE (> 50% de los sujetos con síntomas de ERGE) (45). La presencia de pirosis muestra una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60% para el diagnóstico de ERGE mediante pH-metría (44). En otro estudio, la pirosis mostró un VPP del 43% y VPN del 82%, con una fiabilidad global del 78% (46) apreciándose en la ERGE una prevalencia de pirosis del 75-98% y regurgitación del 48-91% (47-50).
- ✓ La pirosis se define como el ardor o quemazón retroesternal. Su principal causa es el RGE. La mayoría de los casos se trata de un reflujo ácido, como queda confirmado al mejorar notablemente tras el uso de IBP (45). En otras ocasiones es un reflujo alcalino (duodeno-gastro-esofágico) (51) o gaseoso (con o sin caídas en el pH) (52), sobre todo cuando hay lesiones faríngeas. Se debe de distinguir del ardor epigástrico, localizado solamente ahí, que hoy se considera un síntoma dispéptico según los criterios de Roma IV (2)
- ✓ La regurgitación es la percepción de llegada de un fluido o alimento desde el estómago hasta la faringe o boca.

- ✓ El dolor epigástrico puede ser un síntoma derivado del reflujo gastroesofágico, pero su prevalencia en la ERGE es desconocida. Muchos investigadores sugieren que este síntoma dispéptico (criterios de Roma IV), cuando responde a IBP es secundario al reflujo y se debería investigar mediante pH-metría (53-55); la cual, cuando es patológica, justificaría que el dolor epigástrico formara parte del espectro de la ERGE en lugar de en la DF.
 - ✓ Trastornos del sueño. Probablemente secundarios a la pirosis ± regurgitación nocturna que se encontraron en un 23-81% de amplios estudios poblacionales (56-60). Además, son trastornos que mejoran notablemente tras el tratamiento con IBP (61).
 - ✓ Ejercicio físico. Se sabe que el ejercicio físico puede inducir reflujo gastroesofágico en controles sanos (62), produciendo una reducción en la amplitud, frecuencia y duración de las contracciones esofágicas y, consecuentemente, favoreciendo la mayor frecuencia y duración de episodios de RGE. Todo ello, está a su vez en relación con la intensidad del mismo. Parece ser que la agitación y movimiento corporal es más importante que la intensidad del ejercicio, por lo que el reflujo variará según el tipo de actividad física realizada (63).
 - **Síndrome de dolor torácico por RGE**. Se deben de hacer las siguientes consideraciones: Un dolor torácico indistinguible del dolor cardíaco isquémico puede ser desencadenado por el RGE. Ello puede suceder de forma aislada sin que sea necesario que el paciente refiera pirosis ± regurgitación. Se han comunicado prevalencias entre la población general superiores al 25% (38,62-67). Los trastornos motores esofágicos pueden causar también dolor torácico por otros mecanismos, pero similar al producido por el RGE, aunque con una menor frecuencia. En la mayoría de las ocasiones se asocia a disfagia (68).
- b. Síndrome Esofágico con lesiones**. Las complicaciones del RGE son la esofagitis por reflujo, hemorragia, estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma de esófago.
- La **esofagitis por reflujo (EE)** aparece en < 50% de los pacientes con síntomas de ERGE (69-72), siendo la complicación más frecuente y diagnosticándose objetivamente mediante gastroscopia. La curación de las lesiones erosivas con antisecreción define la utilidad de los IBP y se acompaña de una mejoría sintomática. Además de su diagnóstico macroscópico, también queda definida desde el punto de vista histológico (ver más adelante) en pacientes con endoscopia normal (ENE), aunque esto ha sido cuestionado (73). Sus patrones microscópicos son: aumento en el infiltrado polimorfonuclear y mononuclear, hiperplasia celular basal y elongación de las papilas (75). A nivel de microscopía óptica y también electrónica también se han descrito recientemente otros cambios como son la dilatación de los espacios intercelulares (DEI) (75). El principal campo en donde se presentan estas lesiones es el esófago distal. La clasificación más utilizada para catalogar la EE es la de **Los**

Ángeles (tabla 6) (5,76,77), cuyo principal signo lesivo/inflamatorio es la ruptura de la mucosa, sin que se consideren útiles otros signos más sutiles como el eritema de la unión gastroesofágica o una línea “Z” irregular. Estas rupturas de la mucosa (erosiones) pueden presentarse de forma intermitente en el tiempo, comprobándose durante un seguimiento de 20 años que la gravedad de las lesiones suele permanecer estable, aunque, es una condición crónica y clínicamente persistente (78-83). Un verdadero estudio sobre la historia natural no es posible, ya que la mayoría de los pacientes serán tratados con IBP a poco de manifestar síntomas de ERGE, ya sea de forma continua o, más frecuentemente, intermitente. No obstante, no se descarta que pueda haber una lenta progresión de las lesiones en algunos pacientes, ya que las lesiones más intensas se dan en personas con más edad y las complicaciones como el esófago de Barret y el adenocarcinoma son también directamente edad-dependiente (84). Aunque la frecuencia e intensidad de la pirosis suele correlacionar con la gravedad de la esofagitis, en la ERGE no existe paralelismo entre los síntomas y las lesiones en un paciente determinado. Ello es especialmente manifiesto en las personas de más edad, en los que se puede subestimar la gravedad de la esofagitis o de la metaplasia de Barrett si se atiende solo a la intensidad de los síntomas (84,85). Otros factores predictivos de esofagitis o EE son la presencia de una hernia de hiato y la existencia de síntomas de ERGE tanto diurnos como nocturnos (86-90).

Tabla 6. Clasificación de Los Ángeles para la esofagitis (EE) por RGE

- **Grado A:** Una o varias lesiones mucosas de menos de 5 mm
- **Grado B:** Una o varias lesiones mucosas de más de 5 mm, sin continuidad entre la parte más prominente de dos pliegues mucosos
- **Grado C:** Una o varias lesiones mucosas con continuidad entre la parte más prominente de varios pliegues mucosos, pero no circunferencial
- **Grado D:** Lesión mucosa circunferencial

- o La **estenosis** o estrechez de la luz esofágica da lugar a la presencia de disfagia o sensación de dificultad para el paso del bolo deglutido (más a sólidos que a líquidos) a través del esófago. No debe confundirse con la **disfagia oro-faríngea**, en donde la dificultad está es el paso del sólido o líquido desde la boca hacia el esófago y que no tiene relación con la ERGE. Suele ser el resultado de una esofagitis grave y de larga duración (< 5% de ERGE), evidenciándose dos componentes, uno inflamatorio que cederá con IBP y otro fibroso que es irreversible y debe ser tratado con dilataciones neumáticas endoscópicas. A veces, la disfagia es dolorosa (odinofagia), lo que suele ser característico de esofagitis infecciosa (*Herpes simple*, *Candida albicans*, etc.). La disfagia secundaria a ERGE es un síntoma incómodo pues obliga a alterar los hábitos alimenticios o da lugar a impactación del bolo aunque, en general,

se suele tolerar bien. Cuando es persistente, progresiva o molesta obliga a descartar la estenosis fibrosa o el cáncer esofágico (69-73,78-81).

- o El **esófago de Barrett** es el cambio metaplásico, que sucede en el área próxima a la unión gastroesofágica, modificándose el epitelio esofágico plano escamoso y estratificado hacia un epitelio columnar, propio de la mucosa gástrica e intestinal. No obstante, es un concepto que ha dado lugar a múltiples interpretaciones defectuosas, ante la falta de correlación macro (endoscópica) – microscópica (histológica). La evaluación endoscópica es insuficiente y es necesario documentar histológicamente la presencia de una metaplasia intestinal en el territorio esofágico, aunque este requisito no es universalmente aceptado (91,92). Al igual que sucede con la esofagitis péptica o secundaria a ERGE, no hay paralelismo entre la intensidad y frecuencia de los síntomas de ERGE y la gravedad y extensión de las lesiones histológicas del Barrett. Así, se ha podido comprobar que entre 5-25% de los pacientes de edad avanzada y sin pirosis pueden tener un esófago de Barrett (93,95). La toma de muestras se realiza en cada cuadrante, centímetro a centímetro. El riesgo de adenocarcinoma sobre un esófago de Barrett está en relación con la extensión de éste (90,95), habiéndose consensuado recientemente la forma de medirla (96).
 - o El **adenocarcinoma** esofágico, es una consecuencia de un esófago de Barrett, complicación, a su vez, de una ERGE grave y de larga evolución. No obstante, aunque ha aumentado en los últimos 20 años, en una complicación que sucede en < 1% de los pacientes con ERGE grave (97,98), habiendo sobrepasado en los últimos años a la incidencia de carcinoma esofágico en EEUU (99).
- c. **Síndrome extra-esofágico.** Considerándose dos tipos de asociaciones:
- o **Asociaciones reconocidas.** Son la **tos crónica**, la **laringitis** (posterior) **crónica**, las **erosiones dentales** y el **asma bronquial**. La relación entre la ERGE y estos procesos se basa en su mejoría tras el control terapéutico de aquélla con IBP a altas dosis. Estos procesos son multifactoriales y la ERGE sería un cofactor agravante. Cuando no existen síntomas de ERGE, la posibilidad de esta relación se minimiza. Estas son las razones por las que con escasa frecuencia el tratamiento antsecretor intenso (IBP) o la cirugía antirreflujo resuelve el problema. Siendo ésta la conclusión más común en la mayoría de los pocos estudios bien diseñados que han evaluado esta relación (100-106). El efecto del RGE podría ser doble: directo por aspiración y contacto con esas mucosas del líquido gástrico refluido o indirecto mediado neuronalmente (broncoespasmo tras acidificación esofágica).
 - o **Asociaciones propuestas.** Aún menos clara está la asociación entre la ERGE y alteraciones como la sinusitis, fibrosis pulmonar, faringitis u otitis media recurrente. Existen pocos estudios bien diseñados y sus resultados son muy poco concluyentes (105,106)

Para el diagnóstico de ERGE se han propuesto varios tipos de **exploraciones o evaluaciones**:

A. La utilidad de los **síntomas** es relativa pues, en ocasiones, pacientes y médicos tienen dificultad para reconocer la pirosis (muchas veces difícil de distinguirla de síntomas dispépticos como el dolor o ardor epigástrico) o el síntoma predominante (7,107), por lo que no es recomendable hacer clasificaciones terapéuticas basadas en el síntoma predominante (108). El estudio de Dent et al. (22) comprobó que solo el 49% de los pacientes con ERGE demostrado referían pirosis y/o regurgitación como síntoma principal y más incómodo (estos síntomas, cuando se consideran los principales y más incómodos para el paciente, tienen una especificidad del 74%). Además, aproximadamente 1/3 de los pacientes con ERGE con síntomas gastrointestinales altos o síntomas retroesternales no pueden calificarse sintomáticamente de ERGE pues el RGE induce síntomas atípicos o inespecíficos que impiden su clasificación sintomática (6). Así mismo, pacientes con esofagitis y esófago de Barrett pueden ser paucisintomáticos para el diagnóstico clínico de ERGE o, incluso, asintomáticos (22). Todo ello ha dado lugar al desarrollo y uso de **Cuestionarios estructurados** (7,37,69) que, a su vez, sean capaces de distinguir la DF que responde al ácido y la ERGE (ver más adelante). Los cuestionarios deben de cumplir 3 condiciones: 1) tener una adecuada precisión, 2) ser útiles para optar a una determinada actitud terapéutica, y 3) mejorar los resultados existentes (109). En general suelen tener una aceptable sensibilidad ($\approx 70\%$), pero baja especificidad y es preferible un cuestionario estructurado a una entrevista, al evitarse la variabilidad interindividual del entrevistador. En una excelente revisión de Vakil et al. (110) propone clasificar los enfermos de Atención Primaria con síntomas sugerentes de ERGE y sin signos/síntomas de alarma en 3 grupos, según los resultados del cuestionario **RDQ** (22,111); o el mejorado **GERD-Q**. Este último, a través de 6 preguntas, útil tanto para el diagnóstico como para el impacto sobre la calidad de vida o la respuesta a los tratamientos (112-114) (ver en Pacientes, Material y Métodos y tabla 15). **Grupo 1:** Aquellos pacientes – sin signos/síntomas de alarma - en donde el cuestionario indicaba una alta posibilidad de presentar una ERGE (puntuación ≥ 8 , entre 8 y 18), y a los que no se les haría más investigación tratándoseles directamente con IBP (sensibilidad y especificidad de 65% y 71%). A su vez se pueden subclasificar según un bajo impacto de la ERGE en la calidad de vida (≤ 2) o un alto impacto (puntuación entre 3 y 6), utilizando solo las preguntas 5 y 6, referentes a la interferencia con el sueño o el uso de medicación alcalina a demanda. **Grupo 2:** aquellos con baja posibilidad de presentar ERGE (≤ 7), que serían investigados según el síntoma predominante (ERGE atípica, DF, etc.) y que probablemente serían subsidiarios de gastroscopia y/o pH-metría. Y, por último, el **Grupo 3:** los que tienen una posibilidad intermedia de presentar ERGE, con una actitud intermedia (investigar o IBP) (115). Según el estudio *Diamond* (22) un cuestionario estructurado (RDQ) es tan válido a nivel de sensibilidad y especificidad (62% y 67%,

respectivamente) como una entrevista con un médico de A. Primaria (63%-63%) o un gastroenterólogo (67%-70%).

- B.** La **gastroscoopia** no es útil en muchas ocasiones, pues existe una ERGE con síntomas, pero sin lesiones inducidas por el ácido o álcali, que representa $\approx 2/3$ de los pacientes con ERGE (116).
- C.** La **pH-metría de 24 h** se considera el **patrón oro** para la demostración de un RGE ácido patológico, consiguiéndose también su cuantificación. En este sentido, los parámetros más utilizados para considerar la normalidad o no de un RGE son (15,117-120): el tiempo total de exposición al ácido (min), % del tiempo total con pH <4 en esófago (es el parámetro más utilizado y la normalidad debe de ser < 5.5%), criterios de DeMeester (121) y correlación dolor/síntomas. No obstante, una pH-metría normal no excluye el diagnóstico de ERGE debido a su falta de sensibilidad (77-92% de falsos negativos) para detectar pacientes con esofagitis (EE), aunque tiene buena especificidad (85-100%). Como se comentó anteriormente, en el estudio *Diamond* (22), un 34 % de los pacientes con EE tenían pH-metría normal. En los pacientes con ENE la sensibilidad fue de 61-71% y especificidad de 85-100%, con un importante solapamiento con los sujetos control (122,123). Además de todo ello, existe una variabilidad intraindividual día a día, de tal forma que, en un mismo sujeto, un día la pH-metría es normal y otro patológica (124-128). Esto, unido a su incómoda (paciente) y laboriosa realización/evaluación (médico), hace que se refuercen los estudios que evalúan solo los síntomas de forma basal y/o tras una antisecreción intensa, con el fin de definir el protagonismo del RGE ácido sin hacer más exploraciones. Un avance ha sido el más cómodo diseño de un equipo de pH-metría sin cable (sistema Bravo) (129).
- D.** En los últimos años se ha introducido en el estudio del RGE la **impedanciometría** que consigue definir tanto la existencia de un reflujo ácido como alcalino (reflujo duodeno-gastro-esofágico) (130,131) mediante los cambios en la conductividad (medida de la resistencia – ohmios/ ω – de la mucosa) de una corriente alterna entre dos electrodos (132,133). Los cambios (descensos) en la impedancia de la mucosa esofágica están relacionados con la exposición del esófago al ácido (se normalizan tras la toma de IBP) y podrían ser un buen marcador de las alteraciones funcionales e integridad de la mucosa inducidos por el RGE (ácido o alcalino). Los niveles basales más bajos los muestran los pacientes con EE (más en la parte distal que en la proximal) vs. aquellos con ENE, y en éstos vs. controles normales (133,134).
- E.** Otra opción utilizada para definir la ERGE, cuando la gastroscoopia y la pH-metría son normales (serían, por lo tanto, ENE) es el uso de la **probabilidad de asociación entre los síntomas** y el RGE o su presencia en el momento en que aparece un RGE en el registro de la pH-metría (**SAP**) (135,136). También se ha utilizado el **Índice Sintomático (IS)**, que será (+) cuando > del 50% de los episodios sintomáticos (pirosis) coinciden con episodios de reflujo en la pH-metría (137,138), aunque no siempre es fiable (139).

- F. Recientemente, se ha propuesto una prueba terapéutica como método diagnóstico de la ERGE: la **prueba de IBP** (o de los más recientes antisecretores de ácido mediante el bloqueo competitivo con el K⁺), en donde se administran altas dosis de estos fármacos durante unos días y se evalúa la mejoría sintomática. Sin embargo, es una prueba que adolece de la suficiente sensibilidad (71-54%) y especificidad (44-65%), por lo que no se aconseja su uso (22,69,140,141).
- G. La última prueba comunicada para detectar pacientes con ERGE es la medida en **saliva de pepsina**. Existen pocos y recientes estudios que evalúan la presencia de pepsina en saliva y/o esputo como marcador de ERGE (142-150). El estudio de Hayat et al. (147) mostró una sensibilidad del 79% y especificidad del 65% para el diagnóstico de ERGE o HR; valores similares a los de las otras pruebas diagnósticas de ERGE. Este, junto otros estudios (144,145), concluyen que la prueba puede ser útil para indicar tratamiento antisecretor y evitar pruebas invasivas, tanto en pediatría, como en aquellos con manifestaciones extraesofágicas de ERGE o en pacientes refractarios al tratamiento con IBP o quirúrgico.
- H. **Estudios histológicos con microscopía óptica (MO) y electrónica (ME)**. La mucosa esofágica consiste en un epitelio escamoso estratificado parcialmente queratinizado con tres capas: la más superficial, luminal o funcional es el estrato *córneo*, la capa media o estrato *espinoso* contiene las células que van diferenciándose y migrando hacia el lecho funcional y que están unidas por desmosomas (149). La capa más profunda, basal o *germinativa* es donde se encuentran las células en división que, posteriormente, renovarían el epitelio. Diferentes grupos de expertos, tras amplio y prolongado debate, han concluido que **no existen lesiones o conjunto de lesiones específicamente inducidas por el RGE**, ya que las descritas hasta ese momento eran deficitarias en especificidad (hiperplasia de la capa basal, elongación de papilas e infiltrado inflamatorio intra-epitelial de células linfoides) o en sensibilidad (erosiones, necrosis, infiltrado neutrófilo y eosinófilos intra-epiteliales). Se debe de considerar que gran parte de las diferencias encontradas en distintos estudios están en relación con marcadas diferencias metodológicas (150). Desde finales de los años 70 se describen, primero al microscopio electrónico (**ME**) y después con el MO, unas **dilataciones de los espacios intercelulares (DEI)**, más aparentes en el lecho basal y relacionadas con el reflujo gastroesofágico (31-33). Las DEI son expresiones del daño de la mucosa esofágica ante diversos tipos de agentes y, por ello, están directamente relacionadas con parámetros que definen la integridad funcional de la mucosa esofágica: caída de la diferencia de potencial (>50%) (impedanciometría), descenso en la resistencia transepitelial (>70%) (TER) e incremento en la permeabilidad mucosa; siendo, todas estas alteraciones, el resultado del daño de la mucosa (con o sin erosiones visibles) (134,156,157). Debido a su baja sensibilidad/especificidad, estos métodos diagnósticos no se realizan de forma rutinaria en la práctica clínica

Bibliografía

1. **Vakil N**, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20
2. **Aziz Q**, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-79
3. **Gyawali CP**, Karhilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut* 2018;67:1351-62
4. **Katzka DA**, Pandolfino JE, Karhilas PJ. Phenotypes of gastroesophageal reflux disease: Where Roma, Lyon and Montreal meet. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:767-76
5. **Lundell LR**, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999; 45: 172-80
6. **Dent J**, Becher A, Sung J, Zou D, Agréus L, Bazzoli F. Systematic review: Patterns of reflux-induced symptoms and esophageal endoscopic findings in large-scale surveys. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;863-73
7. **Carlsson R**, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023-9
8. **Falk GW**. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2001; 33:109-18
9. **Voutilainen M**, Sipponen P, Maklin JP, et al. Gastroesophageal reflux disease: prevalence, clinical, endoscopic and histopathological findings in 1.128 consecutive patients referred for endoscopy due to dyspeptic and reflux symptoms. *Digestion* 2000;61:6-13
10. **Lind T**, Havelund T, Carlsson R, et al. Heartburn without esophagitis: Efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-9
11. **Martínez SD**, Malagon IB, Garewal HS, et al. Non-erosive reflux disease (NERD)—acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:537-45
12. **Shi G**, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal esophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457-64
13. **Bate CM**, Griffin SM, Keeling PW, et al. Reflux symptom relief with omeprazole in patients without unequivocal oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:547-55
14. **Carlsson R**, Dent J, Watts R, et al. Gastro-esophageal reflux disease in primary care: An international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:119-24
15. **Klauser AG**, Heinrich C, Schindlbeck NE, et al. Is long-term esophageal pH monitoring of clinical value? *Am J Gastroenterol* 1989;84:362-6
16. **Bredenoord AJ**, Weusten BL, Timmer R, et al. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2470-5
17. **Emerenziani S**, Zhang X, Ribolsi M, et al. Relevance of liquid-gas and of weakly acidic reflux in non-erosive reflux disease. *Gastroenterology* 2006;130:A400
18. **Weusten BL**, Akkermans LM, van Berge-Henegouwen GP, et al. Symptom perception in gastroesophageal reflux disease is dependent on spatio-temporal reflux characteristics. *Gastroenterology* 1995;108:1739-44
19. **Johnston BT**, McFarland RJ, Collins JSA, Love AHG. The symptoms index: a useful marker of gastroesophageal reflux disease. *Br J Surg* 1992;79:1054-5
20. **Singh S**, Richter JE, Bradley LA, Haile JH. The symptom index: differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993;38:1402-8
21. **Trimble KC**, Pride A, Heading RC. Lowered esophageal sensory thresholds in patients with symptomatic but not excess gastroesophageal reflux: evidence for a spectrum of visceral sensitivity in GORD. *Gut* 1995;37:7-12.
22. **Dent J**, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physician and a trial of proton pump inhibitor treatment: The Diamond Study. *Gut* 2010;51:714-21
23. **Long JD**, Orlando RC. Non-erosive reflux disease: a pathophysiologic perspective. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:200-7
24. **Wu JC**, Cheung CM, Wong VW, Sung JJ: Distinct clinical characteristics between patients with non-erosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:690-695
25. **Grossi L**, Ciccaglione AF, Travaglini N, Marzio L: Transient lower esophageal sphincter relaxations and gastroesophageal reflux episodes in healthy subjects and GERD patients during 24 hours. *Dig Dis Sci* 2001;46:815-821
26. **Mittal RK**, McCallum RW: Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988;95:593-599

27. **Iwakiri K**, Hayashi Y, Kotoyori M, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations (TLESRs) are the major mechanism of gastroesophageal reflux but are not the cause of reflux disease. *Dig Dis Sci* 2005;50:1072–1077
28. **Dean BB**, Gano AD Jr, Knight K, et al.: Effectiveness of proton pump inhibitors in non-erosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:656–664
29. **Pehlivanov N**, Liu J, Mittal RK: Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G743–G751
30. **Fass R**, Gasiorowska A: Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:252–257
31. **Pope CI**: Gastroesophageal reflux disease (reflux esophagitis). In *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, ed 2. Sleisenger M, Fordtran J, eds. Philadelphia: WB Saunders; 1978:541–568)
32. **Hopwood D**, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human esophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979;129:161–7
33. **Tobey NA**, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200–5
34. **Kahrilas PJ**. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA* 1996;276:983-8
35. **Spechler SJ**. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion*. 1992;51(suppl 1):24-9
36. **Smout AJPM**. Endoscopy-negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;11(suppl 2):81-5
37. **Locke GR**, Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994;69:539-47
38. **Locke GR**, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton III LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted country, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56
39. **Díaz-Rubio M**, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke III GR, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:95–105
40. **Ponce J**, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Iberge Study Group. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:175–84
41. **Rey E**, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR 3rd, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:969-75
42. **Caballero-Plasencia AM**, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M, Martín-Ruiz JL, Casado-Caballero FJ, López-Mañas JG. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:517-22
43. **Kaji M**, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Taniwaba T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact of health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1151-6
44. **Klauser AG**, Schinlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8
45. **Van Pinxteren B**, Numan ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H₂-receptors antagonist and prokinetics for gastro-esophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD002095
46. **Eubanks TR**, Omelanczuk P, Richards C, Pohl D, Pellegrini CA. Outcomes of laparoscopic anti-reflux procedures. *Am J Surg* 2000;179:391-5
47. **Lin M**, Gerson LB, Lascar R, Dávila M, Triadafilopoulos G. Features of gastroesophageal reflux disease in women. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1442-7
48. **Vakil NB**, Lauritsen K, Junghard O, et al. Esomeprazol provides more effective maintenance therapy following healing of erosive esophagitis in patients with dysphagia at baseline compared with lansoprazole. *Gastroenterology* 2003;124(4 suppl 1):A-542-3
49. **Jones RH**, Hungin APS, Phillips J, et al. Gastroesophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings. *Eur J Gen Pract* 1995;1:149-54
50. **Wu JC**, Sung JJ, Ng EK, Go MI, Chan WB, Chan FK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: A study from the East. *Am J Gastroenterol* 1999;4:1790-4
51. **Tack J**, Koek G, Demedts I, Sifrim D, Janssens J. Gastroesophageal reflux disease poorly responsive to single-dose proton pump inhibitors in patients with Barrett's esophagus: acid reflux, bile reflux or both?. *Am J Gastroenterol* 2004;99:981-8
52. **Kawamura O**, Aslam M, Rittman T, et al. Physician and pH properties of gastro-esophageal refluxate: a 24-hours simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:100-10
53. **Farup P**, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastroesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:575-9
54. **Vakil N**, Katz P, Traxler B, et al. Resolution of epigastric pain accompanied resolution of heartburn in endoscopy-negative GERD. *Gastroenterology* 2003;124:A-542

55. **Tack J**, Caenepeel P, Arts J, Lee KJ, Sifrim D, Janssens J. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptoms profile. *Gut* 2005;54:1370-6
56. **Fass R**, Quan SF, O'Connor GT, Ervin A, Iber C. Predictors of heartburn during sleep in a large prospective cohort study. *Chest* 2005;127:1658-66
57. **Farup C**, Kleinman L, Sloan S, Ganoczy D, Chee E, Lee C, et al. The impact of nocturnal symptoms associated with gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Arch Intern Med* 2001;161:45-52
58. **Shaker R**, Castell DO, Schoenfeld PS, Spechler SJ. Nighttime heartburn is an under-appreciated clinical problem that impacts sleep and daytime function: the results of a Gallup survey conducted on behalf of the American Gastroenterology Association. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1487-93
59. **Elewaut A**, Mainguet P, Imschoot J. The impact of severity of pyrosis and regurgitation on quality of sleep (QOS) in patients with esophagitis. *Gastroenterology* 2004;A-310:M1324
60. **Chand N**, Johnson DA, Tabangin M, Ware JC. Sleep dysfunction in patents with gastroesophageal reflux disease: prevalence and response to GERD therapy, a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:069-74
61. **Johnson DA**, Orr WC, Crawley JA, Traxler B, McCulough J, Brown KA, Roth T. Effect of esomeprazol on nighttime heartburn and sleep quality in patients with GRED: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1914-22
62. **Clark CS**, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal reflux induced by exercise in health volunteers. *JAMA* 1989;261:3599-601
63. **Yakazi E**, Shawdon A, Beasley I. The effect of different types of exercise on gastroesophageal reflux. *Aust J Sci Med Sport* 1996;28:93-6
64. **Richards H**, McConnachie A, Morrison C, Murray K, Watt G. Social and gender variation in the prevalence, presentation and general practitioner provisional diagnosis of chest pain. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:714-8
65. **Brattberg G**, Parker MG, Thorslund M. A longitudinal study of pain: reported pain from middle age to old age. *Clin J Pain* 1997;13:144-9
66. **Lampe FC**, Whincup PH, Wannamethee SG, Ebrahim S, Walker M, Shaper AG. Chest pain on questionnaire of prediction of major ischaemic heart disease events in men. *Eur Heart J* 1998;19:63-73
67. **Wong WM**, Lam KF, Cheng C, Hui WM, Xia HHX, Lai KC, et al. Population based study of non-cardiac chest pain in southern China: prevalence, psychosocial factors and health care utilization. *World J Gastroenterol* 2004;10:707-12
68. **Dekel R**, Pearson T, Wendel C, De Garmo P, Fennerty MB, Fass R. Assessment of esophageal motor function in patients with dysphagia or chest pain – the clinical outcomes research initiative experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1083-9
69. **Dent J**, Brun J, Fendrick AM on behalf on the Genval Working Group. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval workshop report. *Gut* 1999;44(suppl 2):S1-16
70. **Sonnenberg A**, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999;72:81-92
71. **El-Serag HB**, Sonnenberg A. Associations between different forms of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1997;41:594-9
72. **Thomson ABR**, Bakun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, et al. The prevalence of clinical significant upper gastrointestinal findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian adult dyspepsia empiric treatment – prompt endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1481-91
73. **Nandurkar S**, Talley NJ, Martin CJ, Ng T, Adams S. Esophageal history does not provide additional useful information over clinical assessment in identifying reflux patients presenting for esophagogastroduodenoscopy. *Dig Dis Sci* 2000;45:217-24
74. **Zentillin P**, Savarino V, Mastracci L, Spaggiari P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol* 2005;100:229-306
75. **Solcia E**, Villani L, Luinetti O, Trespi E, Strada E, Tinelli C, et al. Altered intercellular glycoconjugates and dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in reflux disease. *Virchows Arch* 2000;436:207-16
76. **Armstrong D**, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche GP, et al. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology* 1996;111:85-92
77. **Pandolfino JE**, Vakiul NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter and intra-observer consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopist. *Gastrointest Endosc* 2002;56:639-43
78. **Isolauri J**, Loustarinen M, Isolauri E, Reinikainen P, Viljakka M, Keyriläinen O. Natural course of gastroesophageal reflux disease:17-22 year follow-up of 60 patients. *Am J Gastroenterol* 1997;92:37-41
79. **McDougall NI**, Johnston BT, Collins JS, McFarland RJ, Love AH. Three to 4.5-year prospective study of prognostic indicators in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1016-22
80. **Pace F**, Bollani S, Molteni P, Bianco Porro G. Natural history of gastroesophageal reflux disease without oesophagitis (NERD)- a reappraisal 10 years on. *Dig Liver Dis* 2004;36:111-5

81. **Schindlbeck NE**, Klause G, Berghammer G, Longdon W, Müller-Lissner SA. Three year follow-up of patients with gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1992;33:1016-9
82. **Manabe N**, Yoshihara M, Sasaki A, Tanaka S, Haruma K, Chayama K, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with low-grade reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:949-54
83. **Garrido Serrano A**, Guerrero Igea F, Lepe Jiménez J, Perianes Hernández C. Clinical features and endoscopic progression of gastroesophageal reflux disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:712-6
84. **Johnson DA**, Fennerty MB. Heartburn severity under estimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004;126:6660-4
85. **Brandt MG**, Darling GE, Miller L. Symptoms, acid exposure and motility in patients with Barrett's esophagus. *Can J Surg* 2004;47:47-51
86. **Rokkas T**, Sladen GE. Ambulatory esophageal pH recording in gastroesophageal reflux: relevance to the development of esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1988;83:629-32
87. **Saraswat VA**, Dhiman RK, Mishra A, Naik SR. Correlation of 24-hr esophageal pH patterns with clinical features and endoscopy in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1994;39:199-205
88. **Eisen GM**, Sandler RS, Murray S, Gottfried M. The relationship between gastroesophageal reflux disease and its complications with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:27-31
89. **El-Serag HB**, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in Helicobacter pylori-negative patients with gastro esophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:899-904
90. **Avidan B**, Sonnenberg A, Schnell TG, Sontag SJ. There no reliable symptoms for erosive esophagitis and Barrett's esophagus: endoscopic diagnosis is still essential. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:735-42
91. **Sharma P**, McQuaid K, Dent J, Fennerty MB, Sampliner R, Spechler S, et al. A critical review of the diagnosis and management of Barret's esophagus: The AGA Chicago workshop. *Gastroenterology* 2004;127:310-30
92. **Howden C**, Metz D, Chey W. Degree of conformity between US Gastroenterologist and expert concerning Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2005;128:A-148
93. **Gerson LB**, Shetler K, Triadafilopoulos. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461-7
94. **Rex DK**, Cummings OW, Shaw M, Cumings MD, Wong RKH, Vasudeva RS, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125:1670-7
95. **Weston AP**, Badr AS, Hassanein RS. Prospective multivariate analysis and clinical, endoscopic, and histological factors predictive of the development of Barrett's multifocal high-grade dysplasia or adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3413-9
96. **Armstrong D**. Review article: toward consistency in the endoscopic diagnosis of Barrett's esophagus and columnar metaplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl 5):40-7
97. **Lagergren J**, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31
98. **Blot WJ**, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9
99. **Devesa SS**, Blot WJ, Fraumani Jr FJ. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53
100. **Allen CJ**, Anvari M. Gastroesophageal reflux related cough and its response to laparoscopic fundoplication. *Thorax* 1998;53:963-8
101. **Irwin RS**, Zawacki JK, Wilson MM, French CT, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: failure to resolve despite total/near-total elimination of esophageal acid. *Chest* 2002;121:1132-40
102. **So JB**, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery* 1998;124:28-32
103. **Ruigómez A**, Rodríguez G, Wallander M, Johansson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal reflux disease and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest* 2005;128:85-93
104. **Larrain A**, Carrasco E, Galleguillos F, Sepúlveda R, Poppe CE. Medical and surgical treatment of non-allergic asthma associated with gastroesophageal reflux. *Chest* 1991;99:1330-5
105. **Weaver EM**. Association between gastro-esophageal reflux and sinusitis, otitis media, and laryngeal malignancy: A systematic review of the evidence. *Am J Med* 2003;115:81S-9S
106. **Groen JN**, Smout AJPM. Supra-esophageal manifestations of gastro-esophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1339-50
107. **Talley NJ**, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Räisänen P, Pap A, et al. Efficacy of omeprazol in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65
108. **Vakil NB**, Halling K, Becher A, Rydén A. Systematic review of patient-report outcome instrument for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:2-14
109. **Shaw MJ**. Diagnostic utility of reflux disease symptoms. *Gut* 2004;53 (suppl.IV):25-27
110. **Vakil N**. The initial diagnosis of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:365-71
111. **Shaw MJ**, Talley NJ, Beebe TJ, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:52-7

112. **Lacy BE**, Chehade R, Crowell MD. A prospective study to compare a symptom-based reflux disease questionnaire to 48-h wireless pH monitoring for the identification of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1604-11
113. **Jones R**, Junghard O, Dent J, et al. Development of the GERD-Q, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1030-8
114. **Bergquist H**, Agréus L, Tillander L, Johnson F, Sörngard H, Sjöstedt S, et al. Structured diagnostic and treatment approach versus the usual primary care approach in patients with gastroesophageal reflux disease: a cluster randomized multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:65-73
115. **Jonasson C**, Moum B, Bang C, Andersen KR, Hatloebakk JG. Randomized Clinical trial: a comparison between a GERD-Q based algorithm and an endoscopy-based approach for the diagnosis and initial treatment of GERD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:1290-300
116. **Dent J**. Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia. *Gut* 2002;50(suppl 4):17-20
117. **Wiener GI**, Morgan TM, Copper JB, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW, et al. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. Reproducibility and variability pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988;33:1127-33
118. **Mattioli S**, Pilotti V, Spangaro M, Grigioni WF, Zannoli R, Felice V, et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989;34:71-8
119. **Johnsson F**, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24-hour intra-esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987;28:1445-50
120. **Jamieson JR**, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina I, Schwizer W, Hinder AR, et al. Ambulatory 2-H esophageal pH monitoring normal values, optimal threshold, specificity, sensibility and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1102-11
121. **Johnson LF**, DeMeester TR. Development of 24-hour intra-esophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986, suppl 1:52-8
122. **Kahrilas PJ**, Quigley EMM. American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. *Gastroenterology* 1996;110:1981-96
123. **Quigley EM**. 24-h pH monitoring for gastroesophageal reflux disease: Already standard but not yet gold? *Am J Gastroenterol* 1992;87:1071-5
124. **Fass R**, Ofman JJ, Gralnek IM, et al. Clinical and economic assessment of the omeprazole test in patients with symptoms suggestive of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2161-8
125. **De Vault KR**, Achem SR. Functional gastroesophageal reflux disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2000; 3: 295-302
126. **Locke R**, Talley NJ. 24-hour monitoring for gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1993;342:1246
127. **Nasi A**, Filho JP, Zilberstein B, Ceconello I, Gama-Rodrigues JJ, Pinotti HW. Gastroesophageal reflux disease: endoscopic and intraluminal esophageal pH monitoring evaluation. *Dis Esophagus* 2001; 14:41-9
128. **Younes Z**, Johnson D. Diagnostic evaluation in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:809-27
129. **Pandolfino JE**, Richter JE, Ours T, et al. Ambulatory esophageal pH monitoring using a wireless system. *Am J Gastroenterol* 2003;98:740-9
130. **Bredenoord AJ**, Tutuian R, Smout AJPM et al. Technology review: esophageal impedance monitoring. *Am J Gastroenterol* 2007;102:187-94
131. **Heard R**, Castell DO, Castell J, et al. Characterization of patients with low baseline impedance on multichannel intraluminal impedance-pH (MII-pH) reflux testing. *Gastroenterology* 2010;138:S488
132. **Shay S**, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-43
133. **Farré R**, Blondeau K, Clement D, et al. Evaluation of esophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-92
134. **Kessing BF**, Bredenoord AJ, Weigenborg PW, Hemmink GJM, Loots CM, Smout AJPM. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. *Am J Gastroenterol* 2011;106:2093-7
135. **Bredenoord AJ**, Weusten BL, Smout AJ. Symptom association analysis in ambulatory gastro-esophageal reflux monitoring. *Gut* 2005;54:1810-17
136. **Weusten BLAM**, Roelofs JMM, Akkermans LMA, et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-5
137. **Sing S**, Richter JE, Bradley LA, et al. The symptom index. Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci* 1993;38:1402-8
138. **Savarino E**, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Casa DD, Frazzoni M, et al. The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-93
139. **Connor J**, Richter JE. Increasing yield also increases false positives and best serves to exclude GERD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:460-3
140. **Numans ME**, Lau J, De Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with pump proton inhibitors as a test for GERD: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518-27

141. **Bytzer P**, Jones R, Vakil N, et al. Limited ability of the proton-pump inhibitor test to identify patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1360–6
142. **Potluri S**, FriedenberG F, Parkman HP, et al. Comparison of a salivary/sputum pepsin assay with 24-hour esophageal pH monitoring for detection of gastric reflux into the proximal esophagus, oropharynx, and lung. *Dig Dis Sci* 2003;48:1813–7
143. **Kim TH**, Lee KJ, Yeo M, et al. Pepsin detection in the sputum/saliva for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in patients with clinically suspected atypical gastroesophageal reflux disease symptoms. *Digestion* 2008;77:201–6
144. **Saritas Yuksel E**, Hong SK, Strugala V, et al. Rapid salivary pepsin test: Blinded assessment of test performance in gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2012;122:1312–16
145. **de Bortoli N**, Savarino E, Furnari M, et al. 657 use of a non-invasive pepsin diagnostic test to detect GERD: correlation with MII-pH evaluation in a series of suspected NERD patients. A pilot study. *Gastroenterology* 2013;144:S118
146. **Samuels T**, Johnston N. Pepsin as a marker of extra-esophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:203–8
147. **Hayat JO**, Gabieta-Somnez S, Yazaki E, Kang JY, Woodcock A, Dettmar P, et al. Pepsin in saliva for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 2015;654:373-80
148. **Vakil M**. Salivary pepsin to diagnose GORD. *Gut* 2015;64:361-2
149. **Wex T**, Monkemuller K, Stahr A, et al. Gastro-esophageal reflux disease is associated with up-regulation of desmosomal components in esophageal mucosa. *Histopathology* 2012; 60: 405–15
150. **Mastracci L**, Spaggiari P, Grillo F, Zentilin P, Dulbecco P, Ceppa P, et al. Microscopic esophagitis in gastro-oesophageal reflux disease: individual lesions, biopsy sampling, and clinical correlation. *Virchows Arch* 2009;451:31-9
151. **Edebo A**, Vieth M, Tam W, et al. Radial and axial distribution histological markers of epithelial damage in reflux disease. Is there an effect of therapy and correlation to the localization of mucosal breaks? *Gut* 2004;53:A117
152. **Edebo A**, Vieth M, Tam W, et al. Circumferential and axial distribution of esophageal mucosal damage in reflux disease. *Dis Esophagus* 2007;20:232–8
153. **Fletcher J**, Wirz A, Henry E, et al. Studies of acid exposure immediately above the gastro-esophageal squamo-columnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004;53:168–173
154. **Vieth M**, Fiocca R, Haringsma J, et al. Radial distribution of dilated intercellular spaces of the esophageal squamous epithelium in patients with reflux disease exhibiting discrete endoscopic lesions. *Dig Dis* 2004;22:208–12
155. **Krugmann J**, Neumann H, Vieth M, Armstrong D. What is the role of endoscopy and esophageal biopsies in the management of GERD?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:373-85
156. **Farré R**, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, et al. Evaluation of esophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-92
157. **Farré R**, De VR, Geboes K, et al. Critical role of stress in increased esophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut* 2007;56:1191–7

3

Dispepsia, Dispepsia Funcional y ERGE

La Dispepsia funcional (DF) y la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) son dos de los más prevalentes trastornos del tracto digestivo alto (1,2); sin embargo, se solapan con frecuencia (3-5), a pesar de que en la actualidad se las sigue considerando entidades independientes. Es importante su diferenciación ya que la ERGE responde muy bien a la supresión ácida. (3,6-8) y no siempre es así en la dispepsia o en la DF. Dado que ninguna de ellas puede ser definida al 100% mediante síntomas y/o pruebas diagnósticas, en los casos de solapamiento, cuando aparecen síntomas dispépticos en pacientes con el diagnóstico de ERGE o síntomas de ERGE en pacientes con dispepsia o DF, se da paso a un diagnóstico complejo y un tratamiento incierto. Por otra parte, estos casos de solapamiento se caracterizan por presentar una mala calidad de vida (9). En este sentido, se deben de hacer diversas consideraciones:

Solapamiento entre Dispepsia, Dispepsia Funcional y ERGE

En los capítulos 1 y 2 ya se han comentado ampliamente los datos de prevalencia de la ERGE, dispepsia y DF. En una importante y amplia revisión epidemiológica (10) se pudo apreciar la prevalencia de síntomas dispépticos en pacientes con ERGE en países Occidentales y del Este (Asia), comprobándose una marcada diferencia entre Oeste (2,11-17) y Este (18-23) tras estudiar amplias muestras poblacionales (30.384 pacientes procedentes de 8 estudios de países occidentales vs 26.552 pacientes de 6 estudios de países asiáticos). Así, en occidente se apreció una prevalencia de ERGE del $30 \pm 8\%$ y de síntomas dispépticos del $38 \pm 14\%$, diferente a los valores respectivos obtenidos en Asia: $10 \pm 9\%$ y $33 \pm 28\%$. En EEUU, la presencia de dispepsia fue mayor en pacientes con ERGE frecuente (≥ 1 vez a la semana) que en aquellos con ERGE ocasional o sin ERGE (21% vs 13% vs 4%. Valor medio del 10%) (2). En España, los valores respectivos fueron: 37% vs 24% vs 10% ($p < 0.001$) (15) y un valor medio del 17% (24,25). Es de consideración el hallazgo descrito por Wallander et al. (26), en donde se aprecia que los pacientes con dispepsia tienen un mayor riesgo de añadir en el futuro una ERGE a su cuadro sintomático. El estudio, sobre 6913 pacientes del Reino Unido, encontró que el 5% de los pacientes con dispepsia (vs 0.1% de 11.036 controles) seguidos durante 1 año terminaron desarrollando síntomas de ERGE. En el estudio de Hansen et al. (27) sobre 6781 pacientes con síntomas digestivos, se encontró que el 54% de los pacientes diagnosticados de ERGE referían también dispepsia y el 62% de los pacientes con dispepsia mostraban una ERGE. En el posterior seguimiento que duró 5 años, se apreció

que un 25% de los que referían solo dispepsia terminaron desarrollando síntomas de ERGE. Hay pocos estudios realizados en una población general mediante endoscopia y todos suelen concluir en que la esofagitis (y la úlcera péptica) es más frecuente en los sujetos con síntomas dispépticos y síntomas por RGE (17% vs 8% sin síntomas de RGE; siendo este último valor similar a lo apreciado en sujetos asintomáticos) (28-30). A pesar de todo, todavía no se puede responder de forma contundente a si existe un verdadero solapamiento entre estas dos entidades que son muy frecuentes o si son dos procesos que comparten una misma fisiopatología. Sin embargo, aunque es real que, aproximadamente, en 1/3 de los ERGE coexisten síntomas de dispepsia, hay que hacer varias consideraciones en este tipo de estudios: 1) la mayoría de los estudios que informan acerca de estos hechos no realizan gastroscopia, pH-metría, manometría o pruebas de vaciamiento gástrico, buscando el trastorno que justifique el origen de los síntomas (6), 2) los cuestionarios utilizados para recoger los síntomas son diferentes, 3) el origen primario o terciario de los pacientes también difiere en los distintos estudios (son pacientes aparentemente similares, pero física y psicológicamente diferentes), y 4) las diferencias Este-Oeste pueden ser debidas a una diferente interpretación cultural de los síntomas recogidos en los cuestionarios.

1. Mecanismos de la ERGE con síntomas dispépticos asociados. La explicación de los mecanismos que inducen los síntomas de la ERGE es relativamente sencilla. Según la clasificación de Montreal (31), la pirosis y la regurgitación son típicos síntomas del reflujo, aunque no así la disfagia. La pirosis sería consecuencia de la quimio-estimulación del ácido (o contenido alcalino duodenal) sobre los receptores de la mucosa, aunque también tiene un componente mecánico, ya que hay pacientes que refieren pirosis tras la dilatación esofágica con balones o con gas (32), o existe una hipersensibilidad visceral. Ello justifica que la antisecreción con IBP, que incide exclusivamente en el ácido, no resuelva en frecuentes ocasiones este síntoma; aunque estos fármacos si suelen mejorar esta hiper/quimiosensibilidad al ácido en la ERGE leve-moderada (32). La regurgitación sería la consecuencia de la mecano-estimulación inducida por el volumen de líquido refluído. El dolor torácico, en ocasiones relacionado con el RGE, comparte quimio y mecano-estimulación, al presentarse una hipersensibilidad a reflujo y la distensión (32). Más difícil parece justificar el origen de los síntomas dispépticos en la ERGE. Se han descrito varias alteraciones motoras en el esófago y estómago en pacientes con ERGE; retardo del tránsito, peristaltismo reducido en cuerpo esofágico, descenso de la presión del EEI, relajaciones transitorias del EEI más frecuentes, descenso del vaciamiento gástrico y de la motilidad antral (33), así como una reducción en la presión gástrica en respuesta a la distensión en pacientes con ERGE. Wu et al. (34) encontraron, en pacientes con síntomas semanales de ERGE, que los varones y la hernia de hiato se correlacionaban con aumento del reflujo ácido, y las mujeres y ENE lo hacían con la DF, Síndrome del Intestino Irritable e Hipersensibilidad Esofágica. Otro estudio, Kaji et al. (22), que utilizó impedanciometría y pH-metría de 24 horas, concluyó que pacientes

con pH-metría normal tenían mucho en común con pacientes con DF (menos regurgitación y más pesadez, saciedad precoz, distensión y náuseas). Por el contrario, pacientes con pH-metría normal, pero con índice sintomático positivo (asociación sintomática) tenían probablemente una HR y aquellos con pH-metría patológica, con/sin índice sintomático positivo, presentaban más eructos, dolor epigástrico y ardor epigástrico (35). Desde el punto de vista mecánico, poco se conoce sobre los mecanismos que subyacen en el desarrollo de síntomas gástricos como pesadez, saciedad precoz, distensión, dolor epigástrico, náuseas y vómitos. El estudio de Tack et al. (9), utilizando un baróstato, demostró hipersensibilidad y acomodación alterada en algunos pacientes con DF (26% y 34%, respectivamente), lo que podría explicar la saciedad precoz en pacientes con DF, pero no se sabe si también en aquellos con ERGE, aunque se haya comunicado una relación entre gastroparesia y ERGE (36-40), sin conocerse si ello es importante en la génesis de síntomas dispépticos en la ERGE. Muchos síntomas dispépticos se asocian con ERGE (unos más frecuentes, como eructos, dolor y ardor epigástrico responden bien a los IBP; otros, como los vómitos, no parecen tener relación ni con el estómago, ni con la ERGE; y, los restantes como pesadez, saciedad precoz, distensión y náuseas, parecen tener un origen gástrico), aunque al día de hoy se desconoce el mecanismo que pudieran compartir. Desde el punto de vista fisiológico se ha comprobado que (4):

- La distensión de la parte alta del estómago induce relajaciones espontáneas del EEI, lo que en sujetos sanos puede dar lugar a RGE.
- Se ha relacionado la alteración en la acomodación gástrica con el RGE, el vaciamiento gástrico retardado y la hipersensibilidad.
- Se ha comprobado que un subgrupo de DF responde sintomáticamente a la supresión del ácido.

2. Respuesta sintomática a la antisecreción. Otro aspecto a considerar es la respuesta positiva de algunos síntomas dispépticos asociados a la ERGE al tratamiento con IBP. Los IBP no afectan o lo hacen levemente a la motilidad esofágica o del EEI, tienen un efecto nulo/negativo sobre el vaciamiento gástrico y no tienen efecto sobre la acomodación gástrica. Sin embargo, los IBP si pueden disminuir la sensibilidad al ácido del esófago, estómago y duodeno, y disminuyen la secreción gástrica (10). Los estudios de Farup et al. (41-43) mostraron que los pacientes con DF (gastroscopia y pH-metría normales) que respondían a la antisecreción (antiH₂) se caracterizaban por tener **cortos episodios de reflujo (< 1 min)**. Esto parece estar en clara relación con otros estudios que concluyen que aquellos pacientes con DF y síntomas de RGE son los mayores beneficiarios de la antisecreción (44,45). Estudios iniciales demostraron un RGE patológico en el 20-60% de los pacientes con DF, incluso cuando los pacientes con síntomas típicos de RGE eran excluidos (46,47). Por estos datos, se sugería que el RGE sería en ellos, e incluso en aquellos sin síntomas típicos de reflujo, el responsable de los síntomas dispépticos (47). No obstante, nunca se ha demostrado la

relación RGE y síntomas dispépticos, a excepción de cuando éstos se alivien tras antisección. Tanto la regurgitación como la pirosis son síntomas típicos de la ERGE, pero solo están presentes en aproximadamente la mitad de los pacientes con ENE (gastroscopia normal y pH-metría patológica) (47,48). En otro estudio, cerca de la mitad de los pacientes con pH-metría normal manifestaron síntomas típicos de RGE (49). No obstante, se desconoce si los cortos episodios de RGE en pacientes con pH-metría normal son responsables de síntomas, o de qué síntomas (50). Estos cortos episodios de RGE probablemente son debidos a relajaciones transitorias y espontáneas del EEI, que suelen tener una duración de 5-30 segundos. La corta duración asegura un buen aclaramiento ácido y justificaría la ausencia de esofagitis. Por otro lado, la hipersensibilidad del esófago al ácido (HR) podría también ser causa de síntomas en algunos pacientes con DF y RGE (51-53).

Watson et al (54) evaluaron la respuesta a la antisección (omeprazol 20 mg/d) en 18 pacientes con síntomas de RGE y pH-metría normal. 12 (67%) tenían un índice sintomático (+) (IS+); es decir, que $\geq 50\%$ de los episodios sintomáticos se asociaban con episodios de RGE (IS = número de episodios de reflujo relacionados con síntomas de RGE/número total de síntomas x 100). Los pacientes IS+ respondieron mejor al IBP vs. placebo ($p < 0.01$), mostrando que este subgrupo responde bien a la antisección. No obstante, se debe de tener en cuenta que la reproductibilidad de la pH-metría es baja en pacientes situados en el límite de la exposición ácida esofágica normal y patológica (55), de ahí la posibilidad de falsos positivos y negativos al tratamiento con IBP en pacientes con IS+. En alguna ocasión, los síntomas de reflujo solapan con los DF (56), siendo estos pacientes los que presentan un IS-. Estos pacientes con síntomas de RGE, pH-metría normal e IS+ se considera que presentan una **Hipersensibilidad al Reflujo (HR)** y se deben de tratar con IBP; aunque hoy en día se considera un problema funcional del esófago y no parte del espectro de la ERGE. Generalmente, en estos pacientes con HR, la dosis necesaria para una antisección sintomáticamente eficaz puede ser más elevada que lo habitual.

Varios estudios han evaluado el valor del tratamiento antisecretor (IBP) en la DF, obteniéndose resultados positivos: tasas de mejoría completa entre 23-57% (43, 57, 58), aunque no siempre superior al placebo (59).

Relación entre ERGE No Erosiva y Dispepsia Funcional

Una excelente editorial de Talley hace referencia a los resultados de un estudio de Stacher realizado en 21.000 personas en EEUU, en donde los síntomas más frecuentemente referidos (≥ 1 vez/mes) fueron saciedad precoz (23%), pirosis (22%) y pesadez postprandial (21%) (60). La inducción de síntomas dispépticos tras la infusión de ácido en el esófago ha sido previamente comunicada (61), lo que abre la posibilidad de un mecanismo fisiopatológico común – el ácido – en la DF y la ERGE no erosiva (ENE). La ENE es el cuadro clínico que

presentaría un paciente con pirosis ± regurgitación, gastroscopia normal, pH-metría patológica y frecuente respuesta positiva a los IBP (62). La ENE representa $\approx 2/3$ de todas las ERGE y, al igual que en ésta, es muy frecuente que se asocien y solapen síntomas dispépticos (dispepsia o DF) (63). Los síntomas dispépticos son más frecuentes en pacientes con ENE vs. EE (10), siendo de utilidad para evaluar este dato la utilización de impedanciometría y/o pH-metría, con el fin de definir la presencia o no de un RGE patológico. Son muy interesantes los estudios de Lauritsen et al. (63) y Carlson et al. (64) en donde compararon los resultados de la pH-metría (divididos en 3 grupos según el porcentaje del tiempo de registro con $\text{pH} < 4$: $< 4\%$, $4-5.9\%$ y $\geq 6\%$) en dos grupos de pacientes con síntoma predominante pirosis vs. dispepsia. Las frecuencias respectivas fueron: 51% , 12% y 37% vs 53% , 22% y 25% . Sarnelli et al. (65) estudiaron pacientes con pirosis y síntomas dispépticos con gastroscopia normal y observó que la prevalencia de la dispepsia y la mejoría de ésta con IBP eran independientes del resultado de la pH-metría. Entonces, si no es la supresión del ácido, ¿por qué mecanismo actúan los IBP para mejorar los síntomas dispépticos: descenso de la acidez gástrica o duodenal, mejoría de la hipersensibilidad visceral apreciada en subgrupos de DF y ENE, disminución del volumen y distensión gástricos?. Así pues, los síntomas de dispepsia y RGE coexisten en un subgrupo de ENE, aunque la prevalencia e intensidad de los síntomas es independiente de los resultados de la pH-metría. Incluso, como expresión en contra del protagonismo del ácido en la génesis de los síntomas de dispepsia y RGE, está que la relación sintomática entre ambos procesos solo fue significativa en el subgrupo con pH-metría normal. Por lo tanto, el RGE no parece ser el responsable de los síntomas dispépticos, como tampoco los niveles de acidez gástrica.

Desde principios de los años 90 se han desarrollado varios estudios con el fin de dar respuesta a esta cuestión. Uno de ellos se llevó a cabo por el grupo de Small (8) de la Universidad escocesa de Dundee (**tabla 7**). Evaluaron 100 pacientes con DF (criterios de Roma II), encontrando una prevalencia de ERGE del 20% (detectado mediante pH-metría) y una prevalencia en aquellos con solo síntomas de RGE (pH-metría normal y síntomas de RGE) del 64% . Todos los parámetros de RGE eran significativamente mayores en pacientes con ERGE vs. DF con síntomas de RGE. La existencia de una alta correlación entre episodios de dolor y reflujo (índice sintomático positivo $> 50\%$) en los pacientes DF con síntomas de RGE indica la existencia de una hipersensibilidad visceral al ácido en algunos pacientes con DF, responsable de los síntomas de ERGE (pirosis y regurgitación). La exposición ácida en el rango de la normalidad (pH-metría normal), probablemente secundaria a infrecuentes y breves episodios de reflujo, puede dar lugar a síntomas de reflujo en pacientes con gastroscopia normal, ya que la breve acción del ácido sobre la mucosa esofágica no daría lugar a lesiones macroscópicas, aunque sí a síntomas.

Tabla 7. Estudio en 100 pacientes con DF (Roma-II) (ref. 8)

Dispepsia Funcional (n= 100)	Síntomas RGE	pH patológico
• ERGE verdadera (20%)	20	20
• DF con síntomas de RGE (44%)	44	0
• DF sin síntomas de RGE (36%)	0	0

Otra aportación de interés para evaluar la relación entre DF y ERGE es la derivada de la investigación de Tack et al. (9). Los datos de este estudio demostraron que la ENE es diferente a la DF, aunque hay un marcado **solapamiento**, ya que hay un 23 % de pacientes con DF y pH-metría patológica y, por lo tanto, serían ENE mal catalogadas de DF. Se evaluaron 247 pacientes con DF (endoscopia negativa y sin síntomas de RGE como síntomas dominantes), a los que se les practicó una pH-metría de 24 horas, evaluándose sus síntomas mediante un cuestionario de DF validado para la presencia y gravedad de síntomas dispépticos (66-68) y otro de pirosis (64,69,70). Sus conclusiones fueron: 1) Presencia de pH-metría patológica (exposición al ácido > 5% del tiempo de registro) en el 23%; 2) El 8.5 % tenía un cuestionario de pirosis (+) y, de ellos, el 76% tenía un pH-metría patológica vs. 18.5% en aquellos con cuestionario de pirosis (-) ($p < 0.0001$); y 3) Las características demográficas (sexo, edad, IMC, Hp, etc.), vaciamiento gástrico, hipersensibilidad a la distensión gástrica y alteraciones en la acomodación gástrica fueron similares en pacientes con cuestionario de pirosis (-) y pH-metría normal o pH-metría patológica. Los pacientes con cuestionario de pirosis (-) y pH-metría patológica ($n = 42$, 18.5%) se relacionaron significativamente (vs. aquellos con pH-metría normal) con la presencia de dolor en epigastrio (84% vs. 65%) ($p < 0.005$), de intensidad moderada-intensa (69% vs. 48%) ($p < 0.005$), siendo éstos pacientes los que se ha sugerido que responderían mejor a la antisecreción (57,64). En este sentido, el **cuestionario de pirosis** identificó muchos pacientes con pH-metría patológica y, por lo tanto, susceptibles de tratamiento antsecretor. Sin embargo, tiene baja sensibilidad (28%), fallando en identificar el 72% de los pacientes con cuestionario negativo y pH-metría patológica. Por el contrario, la sensibilidad del **dolor epigástrico** moderado/intenso para predecir una pH-metría patológica fue del 69%, pero al ser muy baja la especificidad (31%) este síntoma tiene poco valor en definir la existencia de una pH-metría patológica en la DF sin pirosis.

Una revisión de Quigley (4) sugiere la siguiente distinción entre DF y ENE, sobre la base de datos clínicos y exploratorios (**tablas 8 y 9**). También en la línea de Quigley (4), Wu et al. (34) distinguen entre pacientes con ENE y EE, de forma que los primeros presentan con significativo mayor solapamiento con la DF (65% vs. 42%), síndrome del intestino irritable

(44% vs. 15%), trastornos psicológicos (9% vs. 1%) e hipersensibilidad al ácido (prueba de perfusión ácida: 41% vs. 20%).

Tabla 8. Clasificación propuesta por Quigley (IS+ o índice sintomático +, cuando existe correlación entre la aparición del síntoma, pirosis y/o dolor, y el correspondiente episodio registrado de RGE; DEI = dilataciones esofágicas intercelulares. Ref. 4)

pH-metría PATOLÓGICA (45%)	pH-metría NORMAL (55%)	
	IS- (49%)	IS+ (6%)
Respuesta (+) a IBP	Escasa/nula respuesta a IBP	Verdadera prevalencia desconocida (solo una minoría de pH-metría normal tienen IS+ ≈ 11%)
Respuesta (+) a cirugía	Pobre respuesta a cirugía	Hipersensibilidad al ácido y a los estímulos mecánicos: sería la Hipersensibilidad al reflujo
Frecuente hernia de hiato	Ausencia de hernia de hiato	-
IS+	IS- : sería la Pirosis Funcional	-
Puede tener esofagitis microscópica	Solapa con la DF y se considera un Trastorno Funcional GI	-

Tabla 9. Bases clínicas para clasificar la ENE y DF (ref. 4)

Pacientes con:	ENE		DF	
Pirosis	+	+	+	±
pH-metría	+	-	+	-
Respuesta a IBP	+	-	+	-
Diagnóstico:	ERGE (ENE verdadera)		Trastorno Funcional GI (DF/HR/PF/SIR)	

Un interesante estudio lo aportó el grupo de Savarino et al. (35), al subclasificar 200 pacientes con síntomas de RGE y gastroscopia normal tras evaluar los datos de la impedanciometría y el índice sintomático. Así clasifica los 200 pacientes en: ENE verdadera (41%), esófago hipersensible al reflujo (HR) (32%) y pirosis funcional (PF) (27%) (tabla 10). En este estudio se cataloga la pirosis funcional (PF), ya definida según los criterios de Roma-IV, como un grupo que no suele responder a la antisecreción (71,72), lo cual es lógico pues la pH-metría es normal. Los pacientes con PF mostraron con más frecuencia síntomas dispépticos como pesadez e hinchazón postprandiales y saciedad precoz ($p < 0.01$) comparados con los pacientes clasificados como ENE y HR. Con lo que estos autores concluyen que los síntomas se podrían originar en localizaciones anatómicas más extensas y sugieren una mayor proximidad de la PF a la DF que a la ERGE (en donde los síntomas estarían relacionados con el RGE), justificando así la escasa respuesta a los IBP (73) de esta entidad y sugiriendo una fisiopatología similar a la de la DF. La evaluación clínica de este estudio se realizó mediante cuestionario validados para DF y ERGE (66). Se comprobó que un 44% de los 200 pacientes con síntomas de RGE y endoscopia negativa presentaban síntomas de DF, hallazgo similar al de otros estudios (9). Afirman que su estudio fue el primero en evaluar, en un importante grupo de ENE sin IBP, el solapamiento ERGE/DF y aprecian que los síntomas dispépticos (pesadez, saciedad precoz – estos dos en especial -, hinchazón y náuseas) eran referidos en el 63% de PF, 37% ENE y 37% de HR, datos que sugieren una fuerte asociación entre PF y DF tipo molestias postprandiales (SMP). Los síntomas como el dolor epigástrico y pirosis eran, por el contrario, más frecuentes en ENE, pacientes con una pH-metría patológica (57). Todo ello se relaciona bien con el conocido hallazgo de que los $\approx 2/3$ de los enfermos con ENE y los pacientes con dispepsia con predominio de dolor epigástrico son los que tienen una mejor respuesta a los IBP (65). La mayor frecuencia de pirosis en la PF que en otros grupos se podría justificar en relación con un diferente perfil psicológico (53,54), con mayor frecuencia de ansiedad/depresión (74). Desde los datos

demográficos, el grupo de ENE estaba compuesto por más hombres, mayor IMC y más hernia de hiato, factores todos ellos relacionados con la presencia de RGE (2,75-77). En el grupo de PF había más mujeres, lo que también ha sido referido en la DF y otros trastornos funcionales (4,25,78-80).

Tabla 10. Clasificación de la ENE según Savarino et al. (ref.35)

Pacientes con: Síntomas de RGE y Endoscopia normal	Impedanciometría de 24 h patológica	Índice sintomático	Síntomas de DF
• ENE (41%)	Positiva	Positivo	+ (37%)
• Esófago hipersensible (HR) (32%)	Normal	Positivo	+ (37%)
• Pirosis funcional (PF) (27%)	Normal	Negativo Respuesta a IBP (-)	+++ (63%)

En la misma línea de los descritos estudios de Small et al. (8), Tack et al. (9) y Savarino et al. (35), en China, Xiao et al. (81) trataron de distinguir los pacientes con DF y pH-metría patológica de aquellos con pH-metría normal, sobre la base del síntoma predominante o la respuesta a la prueba de IBP, dado su diferente manejo y tratamiento (**tabla 11**). Evaluaron 186 pacientes diagnosticados de DF (criterios Roma III) con una prevalencia de pH-metría patológica del 31.7% [vs. 20% de Small et al (8), 23% de Tack et al.(9) y 37% de Savarino et al. (35)], teniendo el 49% el ardor epigástrico como síntoma predominante (el 37% eran DF postprandial-SMP y el 29% DF con dolor epigástrico predominante-SDE). La prueba de IBP fue positiva en el 63%: 52% con dolor epigástrico, 85% ardor epigástrico, 67% pesadez y 41% saciedad, como síntoma predominante ($p < 0.001$) y sin diferencias significativas entre los dos subgrupos de dispepsia. La respuesta a IBP fue superior en aquellos con pH-metría patológica (83% vs. 54%, $p < 0.001$). La sensibilidad /especificidad de la prueba de IBP, para distinguir pacientes con DF y pH-metría patológica, fue 83%/46%, respectivamente. Por ello, se ha sugerido que los pacientes con DF y pH-metría patológica responderían mejor a los IBP (71), aunque se deben de hacer varias consideraciones:

- Algunos pacientes con DF pueden tener pH-metría patológica (20-37%) (8,9,35,81)
- Existe un evidente solapamiento de síntomas entre pacientes con DF y ERGE. En pacientes con DF y ardor epigástrico como síntoma predominante se observó una

prevalencia de pH-metría patológica del 49%; lo que también podría considerarlos como pacientes con ENE + DF.

Tabla 11. Estudio en 186 pacientes con DF (Roma-III) (ref. 81)

Pruebas	DF postprandial (SMP)	DF con dolor (SDE)	p
pH-metría patológica (%)	37	29	ns
IBP test (+): 63%	66	61	ns



Pruebas	Dolor epigástrico (SDE)	Ardor epigástrico (SDE)	p
pH-metría patológica (%)	15	49	<0.05
IBP test (+) (%)	52	85	<0.001



pH-metría patológica	83	p<0.001
pH-metría normal	54	p< 0.001

No hay un método que nos permita detectar a los pacientes con DF y pH-metría patológica. La prueba de los IBP no resultó útil para este propósito, ya que tiene una sensibilidad/especificidad del 83%/46% para detectar los pacientes DF + pH metría patológica; aunque fue positiva en el 85% del subgrupo de pacientes con ardor epigástrico como síntoma predominante. En este sentido, no se sabe cuál es la relación entre el RGE/ERGE (pirosis) y la DF (ardor y/o dolor epigástricos) y, por lo tanto, no sería correcta la actual clasificación de Roma IV de DF, en donde el subgrupo de **síndrome de dolor epigástrico (SDE)** incluye los síntomas de dolor y ardor epigástricos en su definición. Esta clasificación se basa en síntomas, pero no en parámetros o pruebas exploratorias objetivas. El dolor y/o ardor epigástricos son difíciles de distinguir de la pirosis, no solo para el paciente, sino también para el médico (82). La cuestión sería en qué se diferencia la pirosis del ardor epigástrico. El síntoma pirosis sería debido bien al daño de la mucosa esofágica por el ácido (EE) o a la hipersensibilidad de la misma al ácido (ENE) (53), pero la fisiopatología del ardor epigástrico sería debida a similares causas.

Una aportación más se deriva del estudio de Vakil et al. (83), en donde, definieron como ERGE a los pacientes que cumplían alguno de los siguientes 3 criterios: 1) presencia de esofagitis péptica (según la clasificación de Los Ángeles), 2) pH-metría patológica, ó 3) correlación positiva entre los síntomas y los episodios de RGE. Se encontraron la dificultad – por su similitud y solapamiento – de diferenciar la DF de la ERGE o ENE basándose en los síntomas. De tal forma que los síntomas gastrointestinales recogidos en el cuestionario RDG fueron poco útiles en diferenciar dichos cuadros (84). La posibilidad de presentar una DF vs. ERGE fue superior si se era mujer, existía un bajo IMC y no existía una hernia de hiato. Otro estudio, también del mismo grupo (85), evaluó la prevalencia de ERGE “*oculta*” (sin pirosis y/o regurgitación) no tratada con IBP en los 2 meses previos en 336 pacientes de Atención Primaria con otros síntomas gastrointestinales, mediante entrevistas y cuestionarios RDQ. Concluyen que el cuestionario es capaz de detectar pacientes con ERGE no detectados en la entrevista médica (ERGE “*oculta*”), así como aquellos que no precisan de más evaluación exploratoria (gastroscopia o pH-metría).

Bibliografía

1. **Talley NJ**. Scope of the problem of the functional digestive disorders. *Eur J Surg* 1998;582:35-41
2. **Locke GR**, Talley NJ, Fett SJ, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based Study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56
3. **Bytzer P**, Talley NJ. Dyspepsia. *Ann Inter Med* 2001;134:815-22
4. Quigley EM. Functional dyspepsia (FD) and non-erosive reflux disease (NERD): overlapping or discrete entities? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:695-706
5. **Spechler SJ**. Epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992;51(suppl 1):24-9
6. **Tytgat GN**. Review article: management of mild and severe gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(suppl 2):52-6
7. **Dent J**. Definitions of reflux disease and its separation from dyspepsia. *Gut* 2002;50(suppl 4):17-20
8. **Small PK**, Loudon MA, Waldron B, et al. Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. *Gut* 1995;36:189-92
9. **Tack J**, Caenepeel P, Arts J, et al. Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptoms profile. *Gut* 2005;54:1370-6
10. **Gerson LB**, Kahrilas PJ, Fass R. Insights into gastroesophageal reflux disease – associated dyspeptic symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:824-33
11. **Camilleri M**, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:543-52
12. **Papatheodoridis GV**, Karamanolis DG. Prevalence and impact of upper and lower gastrointestinal symptoms in the Greek urban general population. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:412-21
13. **Haque M**, Wyeth JW, Stace NH, et al. Prevalence, severity and associated features of gastroesophageal reflux and dyspepsia: a population-based study. *N Z Med J* 2000;113:178-81
14. **Chiocca JC**, Olmos JA, Salis GB, et al. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastroesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:331-42
15. **Rey E**, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR 3rd, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:969-75
16. **Choung RS**, Locke GR, Schleck CD, et al. Do distinct dyspepsia subgroups exist in the community?. A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1983-9
17. **Kitapcioglu G**, Mandiracioglu A, Caymaz-Bor C, et al. Overlap of symptoms of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the community. *Turk J Gastroenterol* 2007;18:14-9

18. **Wong WM**, Lai KC, Lam KF, et al. Prevalence, and clinical spectrum and health care utilization of gastroesophageal reflux disease in a Chinese population: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:595-604
19. **Shah SS**, Bhatia SJ, Mistry FP. Epidemiology of dyspepsia in the general population in Mumbai, India. *Indian J Gastroenterol* 2001;20:103-6
20. **Li YM**, Du J, Zhang H, et al. Epidemiological investigation in outpatients with symptomatic gastroesophageal reflux from the Department of Medicine of Zhejiang Province, east China. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:283-9
21. **Lee SY**, Lee KJ, Kim SJ, et al. Prevalence and risk factors for overlap between gastroesophageal disease, dyspepsia, and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Digestion* 2009;79:196-201
22. **Kaji M**, Fujiwara Y, Shiba M, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1151-6
23. **Noh YW**, Jung HK, Kim SE, et al. Overlap of erosive and non-erosive reflux diseases with functional gastrointestinal disorders according to Roma III criteria. *Neurogastroenterol Motil* 2010;16:148-56
24. **Díaz-Rubio M**, Moreno Elola-Olaso C, Rey E, Locke III GR, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:95–105
25. **Caballero-Plasencia AM**, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M, Martín-Ruiz JL, Casado-Caballero FJ, López-Mañás JG. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:517-22
26. **Wallander MA**, Johansson R, Ruigómez A, et al. Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. *Fam Pract* 2007;24:403-11
27. **Hansen JM**, Wildner-Christensen M, Schaffalitzky de Muckadell OB. Gastroesophageal reflux symptoms in a Danish population: a prospective follow-up analysis of symptoms, quality of life and health-care use. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2394-403
28. **Johnssen R**, Bernersen B, Straume B et al. Prevalence of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. *Br Med J* 1991;302:749–52
29. **Aro P**, Storskrubb T, Ronkainen J, et al. Peptic ulcer disease in the general adult population. The Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol* 2005;63:1025–34
30. **Zagari RM**, Law GR, Fuccio L, Pozzato P, Forman D, Bazzoli F. Dyspeptic symptoms and endoscopic findings in the community: The Loiano-Monghidoro study. *Am J Gastroenterol* 2010;105:565-71
31. **Vakil N**, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20
32. **Fass R**, Naliboff B, Higa L, et al. Differential effect of long-term esophageal acid exposure on mechanosensitivity and chemosensitivity in humans. *Gastroenterology* 1998;115:1363-73
33. **Hartley MN**, Walker SJ, Mackie CR. Abnormal gastric adaptive relaxation in patients with gastroesophageal reflux. *Gut* 1990;31:500-3
34. **Wu JC**, Cheung CM, Wong VW, Sung JJ: Distinct Clinical characteristics between patients with non-erosive reflux disease and those with reflux esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:690–5
35. **Savarino E**, Pohl D, Zentilin P, Dulbecco P, Sammito G, Sconfienza L, et al. Functional heartburn has more in common with functional dyspepsia than with non-erosive reflux disease. *Gut* 2009;58:1185-91
36. **Buckles DC**, Sarosiek I, McMillin C, et al. Delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease: reassessment with new method and symptomatic correlations. *Am J Med Sci* 2004;327:1-4
37. **Emerenziani S**, Sifrim D. New developments in detection of gastroesophageal reflux. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:450-3
38. **McCallum RW**, Chden JD, Lin Z, et al. Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis. *Gastroenterology* 1998;114:456-61
39. **Kahrilas PJ**, Dodds WJ, Dent J, Wyman JB, Hogan WJ, Arndorfer RC. Upper esophageal sphincter function during belching. *Gastroenterology* 1986;91:133-40
40. **Pauwels A**, Altan E, Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Mot* 2014;26:581-8
41. **Farup PG**, Larsen S, Ulshagen K, Osnes M. Ranitidine for non-ulcer dyspepsia. A clinical study of the symptomatic effect of ranitidine and classification and characterization of the responders to treatment. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1209-16
42. **Farup PG**, Hovde O, Breder O. Are frequent short gastro-esophageal reflux episodes the cause of symptoms in patients with non-ulcer dyspepsia responding to treatment with ranitidine?. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:829-32
43. **Farup PGH**, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastroesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:575-9

44. **Johannessen T**, Fjøsne U, Kleveland PM, Halvorsen T, Kristensen P, Loge I, et al. Cimetidine responders in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:327-36
45. **Johannessen T**, Petersen H, Kristensen O, Fosstvedt D, KlevelandPM, Dydahl J, et al. Cimetidine on-demand in dyspepsia. Experience with randomized controlled single-subject trials. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:189-95
46. **Pfeiffer A**, Aronbayev J, Schmidt T, Wendl B, Pehl C, Kaess H. Gastric emptying, esophageal 24-hour pH and gastric potential difference measurements in non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16:395-400
47. **Klauser AG**, Voderholzer WA, Knesewitsch PA, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. What is behind dyspepsia?. *Dig Dis Sci* 1993;38:147-54
48. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993;105:1378-86
49. **Klauser AG**, Schindlbeck NE, Müller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Lancet* 1990;335:205-8
50. **De Boer WA**, Tytgat GNJ. Review article: drug therapy for reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:147-57
51. **Karnad DR**, Abraham P, Rathod NM, Nazareth HM. Test for H₂-antagonist response in non-ulcer dyspepsia. *Lancet* 1990;335:657-8
52. **Misra SP**, Broo SL. Is gastric acid responsible for the pain in patients with essential dyspepsia?. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:624-7
53. **Watson RGP**, Tham TCK, Johnston BT, McDougall NI. Double-blind cross-over placebo controlled study of omeprazole in the treatment of patients with reflux symptoms and physiological level of acid reflux – the “sensitive esophagus”. *Gut* 1997;40:587-90
54. **Eriksen CA**, Cullen PT, Sutton D, Kennedy N, Cichieri A. Abnormal esophageal transit in patients with typical reflux symptoms but normal endoscopic and pH profiles. *Am J Surg* 1991;161:657-61
55. **Wiener GJ**, Morgan TM, Copper PA, Wu WC, Castell DO, Sinclair JW, Richter JE. Ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring: reproducibility, and variability of pH parameters. *Dig Dis Sci* 1988;33:1127-33
56. **Shi G**, Bruley des Varannes S, Scarpignato C, Le Rhun M, Galmiche JP. Reflux related symptoms in patients with normal esophageal exposure to acid. *Gut* 1995;37:457-64
57. **Talley NJ**, Meineche-Schmidt V, Paré P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trial (the BOND and OPERA studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1055-65
58. **Bolling-Sternevald E**, Lauritsen K, Aalykke C, et al. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:1395-402
59. **Wong WM**, Wong BCY, Hung WK, et al. Double-blind, randomized, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002;51:502-6
60. **Talley N**. Functional (non-ulcer) dyspepsia and gastroesophageal reflux disease: One or two diseases?. *Am J Gastroenterol* 2013;108:775-7
61. **Van den Elzen BD**, Tytgat GN, Boeckstaens GE. Gastric hypersensitivity induced by esophageal acid infusion in healthy volunteers. *Gastroenterology* 2005; 128:S136
62. **Ei-Serag HB**. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008;78 (suppl 1):6-10
63. **Lauritsen K**, Aalykke C, Havelund T, et al. Effect of omeprazole in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1996;110 suppl:A702
64. **Carlsson R**, Dent J, Bolling-Sternevald E, et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023-9
65. **Sarnelli G**, De Giorgi F, Efficie E, Aprea G, Masone S, Savarese MF, et al. Correlation between esophageal acid exposure and dyspeptic symptoms in patients with non-erosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:264-8
66. **Tack J**, Caenepeel P, Fischler B, et al. Hypersensitivity to gastric distention is associated with symptoms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-35
67. **Tack J**, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-52
68. **Cuomo R**, Sarnelli G, Grasso R, et al. Functional dyspepsia symptoms, gastric emptying and satiety provocative test: analysis of relationships. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1030-6
69. **Johnsson F**, Roth Y, Damgaard Pedersen NE, et al. Cimetidine improves GERD symptoms in patients selected by a validated GERD questionnaire. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:81-6
70. **Shaw M**. Diagnostic utility of reflux disease symptoms. *Gut* 2004;53 (suppl 4):25-7
71. **Fass R**, Fennerty MB, Vakili N. Non-erosive reflux disease (NERD)- current concepts and dilemmas. *Am J Gastroenterol* 2001;96:303-14
72. **Galmiche JP**, Clouse RE, Balint A, et al. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2006;13:1459-65
73. **Zimmerman J**, Hershcovici T. Bowel symptoms in non-erosive gastroesophageal reflux disease: nature, prevalence and relation to acid reflux. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:261-5

74. **Van Oudenhove L**, Vandenberghe J, Geeraerts B, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factor or somatization?. *Gut* 2008;57:1666-73
75. **Friedenberg FK**, Xanthopoulos M, Foster GD, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2111-22
76. **Pandolfino J**. The relationship between obesity and GERD: "big or overblown". *Am J Gastroenterol* 2008;103:1355-7
77. **Labenz J**, Jaspersen J, Kulig M, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652-6
78. **Bolling-Streinevald E**, Carlsson R, Aalykke C, et al. Self-administered symptom questionnaires in patients with dyspepsia and their yield in discriminating between endoscopic diagnoses. *Dig Dis Sci* 2002;20:191-8
79. **Welen K**, Faresjö A, Faresjö T. Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gen Med* 2008;5:62-73
80. **Flier SN**, Rose S. Is functional dyspepsia of particular concern in women?. Review of gender differences in epidemiology, pathophysiologic mechanisms, clinical presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2006;101 (suppl 12):S644-53
81. **Xiao YL**, Peng S, Tao J, Wang AJ, Lin JK, Hu PJ, et al. Prevalence and symptom pattern of pathologic esophageal acid reflux in patients with functional dyspepsia based on the Rome III criteria. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2626-31
82. **Geeraerts JR**, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina I, Schwizer W, Hinder AR, et al. Ambulatory 2-H esophageal pH monitoring normal values, optimal threshold, specificity, sensibility and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1102-11
83. **Vakil N**. The initial diagnosis of GERD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:365-71
84. **Dent J**, Vajil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Hailling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond study. *Gut* 2010;59:714-21
85. **Vakil N**, Wernersson B, Ohlsson L, Dent J. Prevalence of gastroesophageal reflux disease with upper gastrointestinal symptoms without heartburn and regurgitation. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2:173-8.

4

Factores de riesgo en la Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico y Dispepsia Funcional

El análisis de los factores de riesgo (**FR**) de la ERGE y DF obliga a hacer ciertas consideraciones ante la existencia de datos poco comparables:

1. Actualmente disponemos de los **criterios** bien delimitados para definir, de la forma más homogénea posible, los pacientes motivo de estudio. Así, para la ERGE disponemos de los criterios de Montreal (2006) (1), posteriormente detallados con los de Roma-IV (2016) (2) y Lyon (2018) (3). Sin embargo, muchos estudios han considerado criterios mucho más laxos, amplios o diferentes, de ahí la dificultad para comparar datos de diferentes estudios con distintos criterios. En lo referente a la DF se puede hacer la misma consideración, variando los criterios desde los Roma-I (1991) (4), Roma-II (1999) (5), Roma-III (2006) (6) y, por último, los Roma-IV (2016) (7) (ver capítulos 1 y 2)
2. Son muy escasos los estudios que consideran el análisis de los FR en los **fenotipos o subgrupos** en los que se dividen la ERGE y DF, según los últimos y más recientes criterios. Se han considerado los siguientes subgrupos de la ERGE: EE, EES, EEA y ENE y, en la DF: SDE, SMP y SMx
3. Las **poblaciones** sobre las que se han estudiado los FR, tanto de la ERGE como de la DF, han sido muy variadas: muestras representativas de poblaciones generales, amplias muestras de población general que acude para evaluar su estado de salud (chequeos), poblaciones evaluadas en Atención Primaria o como en nuestro caso, poblaciones estudiadas en centros de 3º nivel o especializado/hospitalario. En unos estudios se realizó gastroscopia para mejorar la precisión diagnóstica, pero no fue así en otros. También hay diferencias raciales y de hábitos alimenticios y tóxicos; así unas poblaciones eran asiáticas (los estudios más frecuentes) y otras occidentales.
4. Hay también diferentes **tipos de estudios**, unos son longitudinales (muy poco frecuentes por su extrema dificultad) y otros son transversales, retrospectivos o prospectivos.

Factores de riesgo en la ERGE

Se han comunicado diversos FR para la ERGE, cuya variedad está justificada por las consideraciones que previamente se han hecho. Lógicamente no siempre coinciden en los diferentes estudios y algunos FR, debido a su bajo *odds ratio*, tienen poco valor predictivo. En una amplia revisión epidemiológica sobre 15 estudios Dent et al. (8) concluye en los siguientes FR resumidos en la **tabla 12**; siendo también de interés otras tres grandes revisiones (9,10,11) y 2 meta-análisis epidemiológicos (10,11) (**tabla 13**). Sin embargo, debido a la importante heterogeneidad entre los diversos estudios evaluados, los resultados deben tomarse con reservas.

- 1) **Factores genéticos** (10,12-14). El estudio inglés de Mohammed et al. (12) encontró que la presencia de ERGE en un individuo estaba relacionada con sus antecedentes familiares con una OR=1.46 (IC 1.22–1.74), existiendo una mayor concordancia entre gemelos homocigóticos vs dicigóticos (42% vs 26%, $p < 0.001$). Un estudio americano, realizado en Minnesota, apreció una relación entre ERGE y la presencia de pirosis o enfermedad esófago-gástrica en un pariente cercano (OR=2.6; IC 1.8–3.7), pero no en relación a la esposa (OR=1.1; IC 0.7–1.7) (13). Estos son datos a favor de la influencia genética en la ERGE, más allá de compartir factores ambientales.
- 2) **Factores demográficos**. A pesar de la conocida relación entre pirosis y embarazo (15), la mayoría de los estudios no encontraron relación entre ERGE y el sexo (9,11-13,15-17), dato de valor si se tiene en cuenta que varios estudios excluyeron a las embarazadas en sus análisis (12,15). Dos estudios europeos encontraron una ligera relación entre la edad avanzada y la ERGE (12,15), aunque un estudio poblacional americano no apreció relación entre la presencia de pirosis ± regurgitación y la edad (13,16). Un estudio inglés realizado en Asistencia Primaria apreció el incremento de la ERGE con la edad, tanto en hombres como en mujeres, hasta los 69 años. Sin embargo, a partir de esa edad se produjo una disminución (18, 19). En la revisión de Eusebi et al. (11) se encontró asociación solo en el grupo de > 50 años (OR=1.32; IC 1.12-1.54). Se debe de considerar que esos estudios se basaron solo en síntomas, sin que existiera la posibilidad de relacionar la edad con hallazgos patológicos como la EE. El aumento en el IMC se relacionó con la ERGE en varios estudios poblacionales (12-16) (OR=2.8; IC 1.7–4.5) y en dos meta-análisis (9,11) (OR=1.73; IC 1.46-2.06). Específicamente con BMI > 25 Kg/m² (OR=1.3; IC 1.2–1.4), BMI > 30 Kg/m² (OR=1.3; IC 1.2–1.5) (18), o con la obesidad (OR=2.8; IC 2.1–3.6) (19). Algunas investigaciones (14,20) y meta-análisis (11) han relacionado la ERGE con un bajo nivel de educación (bajo vs alto nivel: OR=1.78; IC 1.39-2.28).
- 3) **Factores ambientales**. Tres estudios transversales encuentran una relación entre la ERGE y el consumo de tabaco (12,13,15), así como un meta-análisis (11) (OR=1.26; IC

1.04-1.52). Entre los estudios longitudinales uno apreció que la aparición de una ERGE era más frecuente encontrar ex-fumadores (OR=1.2; IC 1.1–1.4) y fumadores habituales (OR=1.1; IC 1.0–1.2) vs. controles (18), apreciándose también en otro la relación ERGE-tabaco (OR=2.6; IC 1.9–3.5) (19). En lo referente al consumo de café los datos son variados, dos estudios transversales no apreciaron relación entre ERGE y café (13,21), mientras otro apreció una relación inversa (20). Uno de ellos (21) también confirmó la falta de asociación con alimentos “*provocadores*” de los síntomas (grasas, chocolate, menta, cebolla, cítricos y tomate), volumen de la ingesta u hora de la última comida del día. El Kotzan et al. (19) encontró relación entre la ERGE y el consumo de alcohol (OR=1.8; IC 1.4–2.4), aunque un meta-análisis (11) y otro estudio transversal no apreciaron relación con el alcohol consumido (>28 unidades/semana, para varones y >21 unidades/semana, para la mujer) (OR=0.99; IC 0.99–1.0) (12), o entre éste y un primer diagnóstico de ERGE (18). El consumo de varios fármacos se ha relacionado con la aparición o empeoramiento de una ERGE, siendo clásicos los anticolinérgicos (OR=1.52; IC 1.12–2.05) (12), sin apreciarse, en el estudio poblacional americano de Locke et al. (13), relación con el AAS (OR=0.8; IC 0.4–1.7) o AINE (OR=0.9; IC 0.5–1.6). Resultados variados se obtuvieron en el estudio longitudinal inglés de Ruigomez et al. (18) al encontrar relación con AINE (OR=1.5; IC 1.3–1.7), nitratos (OR=1.5; CI 1.1–2.0) y corticoides (OR=1.3; IC 1.1–1.5), pero no con AAS (OR=1.1; IC 0.9–1.3). Un meta-análisis apreció asociación el consumo de AINE/AAS (11) (OR=1.44; IC 1.10-1.88). Por último, otro estudio inglés tampoco apreció relación con las benzodiacepinas y antagonistas del calcio pero si una relación inversa entre anticonceptivos orales o la THS (OR= 0.76; IC 0.63–0.93).

- 4) Comorbilidades.** Se han comunicado asociaciones con el síndrome del intestino irritable (OR=1.6; IC 1.2–2.1) o úlceras pépticas (OR=2.5; IC 1.7–3.6) (18), en la línea a lo comunicado por Thompson en Inglaterra (22) (dolor abdominal y síndrome del intestino irritable). Locke et al. (13) apreciaron una asociación de la ERGE con disfagia, dispepsia (16) y dolor torácico. Por otra parte, se han comunicado asociaciones con diversas manifestaciones extra-esofágicas: tos (OR=1.7; IC 1.4–2.1), angor (OR=3.2; IC 2.1–4.9), sinusitis (OR=1.6; IC 1.2–2.0) y dolor torácico (OR=2.3; IC 1.8–2.8). También se han descrito asociaciones de la ERGE con la presencia de enfermedades de las vías biliares (OR=3.7; IC 2.1–6.7) o haber presentado previamente al diagnóstico de ERGE una EPOC (OR=1.3; IC 1.0–1.8) (18). Aunque en este estudio el asma no alcanzó significación estadística, si lo hizo en otra investigación (OR=3.2; IC 2.6–4.0) (19). Muy interesante y poco evaluada en los países occidentales (16,20,23-25), es la asociación de la ERGE con la ansiedad y/o depresión. En Asia, se han comunicado la mayoría de los estudios (26-35) y muestran resultados discordantes, comunicándose asociaciones independientes de ansiedad con EES (26), depresión con EEA (29), ansiedad y depresión con ENE y EE (27,28), somatización con ERGE (20) y elevada puntuación en el cuestionario psicossomático SCL-90 que mide la presencia y frecuencia de síntomas psicopatológicos

(13,20). La metodología y las poblaciones consideradas son muy variables entre los diferentes estudios, lo que los hace difícilmente comparables; aunque la mayoría concluyen en que la ansiedad es un factor de riesgo en la ERGE. En este sentido, varios estudios encontraron que la ERGE y ENE presentaban significativamente un mayor grado de ansiedad vs controles (24,25,28,30-34,36,37), lo que apoyaría el peso de la ENE en el resultado global, ya que representa 2/3 de las ERGE. La escasa respuesta a la antisecreción en muchos pacientes con ENE (siendo parcial en el HR y mala en PF) sugiere el reducido protagonismo del ácido en su fisiopatología, en beneficio de un incrementado valor de la hipersensibilidad visceral, también muy ligada a la ansiedad (38,39). En lo referente a la depresión, la mayoría de los estudios no aprecian una relación entre este trastorno psicológico y la ERGE o alguno de sus fenotipos, cuando se hicieron comparaciones con el grupo control (25,30,40,41); aunque también, de forma menos frecuente, otros si apreciaron esa asociación (27,42).

Tabla 12. Factores de riesgo de la ERGE. (* = anticolinérgicos, AINE, AAS, corticoides, nitratos. (+) = factor positivamente relacionado con ERGE; (-) = factor negativamente relacionado con ERGE)

Más probable que sea <u>causa</u> ←		→ Más probable que sea <u>efecto</u>	
FACTORES DE RIESGO de la ERGE			
Genéticos	Demográficos	Ambientales	Comorbilidades
+ antecedentes familiares + enfermedad o síntomas gastrointestinales en pariente próximo	+ embarazo + edad + IMC - nivel de educación	+ tabaco + alcohol + fármacos (*) - anticonceptivos orales y THS - café	+ dolor abdominal, disfagia y dispepsia + asma + tos + disfonía + laringitis + otitis + sinusitis + angor + dolor pectoral + enfermedad biliar + ansiedad/depresión

Tabla 13. Factores de riesgo analizados en dos meta-análisis (* = resultados con un bajo OR)

Factores de riesgo [OR (IC)]	Eusebi LH (2018) (ref. 11)	Nirwan JS (2020) (ref. 9)
Genética	X	X
Edad (años)	≥ 50 vs < 50 1.32 (1.12-1.54)	18-34 vs 35-59 1.17 (1.11-1.23)* 35-59 vs ≥ 60 1.2 (1.12-1.28)*
Sexo	Mujeres 1.13 (1.05-1.21)*	Mujeres 1.18 (1.15-1.20)*
IMC (Kg/m²)	Obesos 1.73 (1.46-2.06)	< 18.5 vs 18.5-29.9 4.7 (3.88-5.77) < 18.5 vs ≥ 30 5.4 (4.38-6.52) 18.5-29.9 vs ≥ 30 1.7 (1.57-1.88)
Alcohol	Bebedores 1.11 (0.85-1.46)*	NO
Tabaco	Fumadores 1.26 (1.04-1.52)	NO
AINE/AAS	Consumidores 1.44 (1.10-1.88)	Consumidores 1.46 (1.33-1.60)
Nivel de estudios	Bajo vs medio 1.5 (1.3-1.7) Bajo vs alto 1.78 (1.39-2.28) Medio vs alto 1.24 (1.05-1.47)	Bajo vs medio 2.11 (1.99-2.24) Bajo vs alto 1.75 (1.64-1.86) Medio vs alto 0.82 (0.77-0.89)*

Factores de riesgo en la DF

Los FR asociados a la DF han sido mucho menos estudiados que en la ERGE y, quizás, la razón sea el no haber dispuesto de una definición adecuada hasta hace relativamente pocos años. El estudio más completo es el de Fang et al. (43) quienes apreciaron, en 482 pacientes con DF y sus subgrupos Roma-III (26.8% SDE, 38.1% SMP y 35.1% SMx) seleccionados entre una población que acudió a practicarse un cribado de cáncer gástrico, los siguientes factores de riesgo:

- **Edad.** Su media era más joven en DF (OR 0.95; IC 0.93-0.98), SMP (OR 0.94; IC 0.91-0.97), SDE (OR 0.96, IC 0.93-1.00) y SMx (OR 0.95; IC 0.91-0.98).
- **Sexo.** Las mujeres presentaron un mayor riesgo para presentar de DF (OR 2.01; IC 1.16-3.47), SMP (OR 2.08; IC 0.93-4.66), SDE (OR 2.26; IC 0.94-5.44) y SMx (OR 2.35; IC 0.92-6.04). Lo que también comunicaron Yu et al. (44) y (45).
- **Nivel de educación.** Los que tenían un alto nivel de educación presentaron menor probabilidad de tener DF (OR 0.42; IC 0.20-0.88) o SMx (OR 0.22; IC 0.07-0.67).
- **Consumo de café.** De forma similar al nivel de educación, los pacientes que consumían café tenían menor posibilidad de presentar una DF (OR 0.66; IC 0.41-1.04) y SMP (OR 0.49; IC 0.25-0.92).
- **Consumo reciente de AINE,** pero no de AAS, se asoció a un riesgo aumentado de DF (OR 6.60; IC 3.13-3.90), SMP (OR 5.30; IC 1.87-15.05), SDE (OR 7.62; IC 2.77-20.95) y SMx (OR 8.76; IC 3.28-23.40). En otro estudio se comprobó que el consumo de gastrocinéticos también era un FR asociado DF (44)
- Los trastornos del sueño se asociaron positivamente con DF (OR 1.72; IC 1.09-2.73), SMP (OR 2.56; IC 1.29-5.07) y SMx (OR 3.10; IC 1.41-6.81); hecho también referido en otro estudio (44)
- La presencia de ansiedad se asoció a la DF (OR 3.41; IC 2.01-5.77), SMP (OR 2.80; IC 1.34-5.88), SDE (OR 2.88; IC 1.21-6.79) y SMx (OR 4.36; IC 1.84-10.34).
- La depresión solo se asoció con la DF (OR 1.92; IC 1.10-3.33) y SMP (OR 2.34; IC 1.04-5.36).
- La infección por *H. pylori* se asoció positivamente con DF (OR 1.60; IC 1.03-2.48) y SMP (OR 1.86; IC 1.01-3.45).
- El **solapamiento** con otros trastornos funcionales gastrointestinales, como el síndrome del intestino irritable, se asoció significativamente en los pacientes con DF (OR 6.89; IC 3.41-12.94), SMP (OR 5.90; IC 2.53-14.66), SDE (OR 7.43; IC 2.80-19.73) y SMx (OR 7.19; IC 2.72-19.01).

En este estudio se puede apreciar que los SDE y SMP comparten todos los FR, excepto el consumo de café, los trastornos del sueño, la depresión y la infección por *H.pylori* que son exclusivos del SMP (43). Sin embargo, hoy en día, tras la Reunión de Consenso de

Kioto (46) se considera que la DF con *H. pylori*+ se debe de considerar como una nueva causa de dispepsia orgánica. Estos hallazgos sugieren una etiopatogenia diferente. Por otra parte, a diferencia de otros estudios, no apreciaron asociación del IMC, consumo de tabaco o alcohol con la DF o sus subgrupos. Sin embargo, Talley et al. (47) encontraron que el tabaco era un importante FR en la DF, subgrupo SMP (para consumos de 10-19 cg/d: OR=1.42; IC 1.04-1.98; y para consumos de ≥ 20 cg/d: OR=2.16, IC 1.38-3.38). En otra importante investigación, Ford et al. (48) realizaron un meta-análisis sobre 103 estudios y una población total de 312.415 personas con dispepsia no investigada. Encontraron los siguientes FR para la dispepsia (no DF): mujeres (OR 1.24; IC 1.13-1.36), consumo de tabaco (OR 1.25; IC 1.12-1.40), consumo de AINE (OR 1.59; IC 1.27-1.99) e infección por *H. pylori*+ (OR 1.18; CI 1.04-1.33). Un meta-análisis llevado a cabo por Futagami et al (49) evaluó el riesgo de presentar una DF tras padecer una gastroenterocolitis infecciosa, cuantificado en una OR 2.54 (IC 1.76–3.65). Por último, otros estudios también han apreciado otros dos FR: la pérdida de peso y el número de consultas médicas realizadas (44).

Con menor frecuencia que en la ERGE, aunque también de forma mayoritaria en Asia, se ha establecido un debate sobre el protagonismo de la ansiedad en la DF vs controles sin DF. En el estudio poblacional de Aziz et al. (37) observaron una significativa mayor presencia de somatización en pacientes con DF y SMP o SMx. Por otra parte, la investigación poblacional de Aro et al. (23) detectó que la ansiedad, pero no la depresión era un FR asociado a la DF y SMP. La asociación significativa entre DF y ansiedad ha sido recientemente confirmada en un estudio chino transversal y longitudinal (seguimiento de 1 año) (44) y, también en un seguimiento a 10 años, realizado por el grupo sueco dirigido por Pertti Aro (50), que comunicó que la ansiedad incrementó el riesgo de DF (OR=7.6; IC 1.21-47.73) y el de SMP (OR=8.12; IC 2.13-30.85), en el período de seguimiento. Estos datos están en la línea de lo comunicado en otras investigaciones, tanto en la DF (30,36,44,51,52) como en SDE (43) y SMP (23,43). Otros estudios y meta-análisis (36,44,52) demostraron que la ansiedad, pero no la depresión, induce a buscar ayuda médica a los pacientes con trastornos funcionales gastrointestinales. Sin embargo, son pocas las investigaciones que no han apreciado la asociación entre ansiedad y DF (53,54), lo que probablemente es debido a las diferentes poblaciones evaluadas y variados criterios diagnósticos utilizados.

En lo referente a la relación significativa entre depresión y DF vs controles, los datos son un poco más confusos, habiéndose comunicado una relación con la DF (36,38,41,42,55), aunque otros estudios solo encontraron esta relación en el subgrupo SMP (42,43,56). Sin embargo, en otras ocasiones no encontraron asociación entre depresión y DF o alguno de sus subgrupos (23,44,53). La heterogeneidad de los estudios hace que sea muy importante unificar poblaciones y criterios de Roma para concluir en comparaciones válidas. Por último, nos parece interesante señalar la secuencia comunicada por Jones et al. (57) en donde, en cerca de la mitad de los pacientes que solicitan evaluación médica, la ansiedad/depresión

precedió 4 años el desarrollo de FD y, de forma inversa, la DF precedió el desarrollo de ansiedad/depresión en 1.5 años. Existe una asociación entre DF y ansiedad/depresión, aunque no se sabe si esta asociación refleja una predisposición común, una comorbilidad o una tendencia a buscar ayuda médica. Los estudios poblacionales no apoyan esta última opción y atribuyen a la psicopatología un papel en la etiopatogénesis de la DF.

Bibliografía

1. **Vakil N**, Van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-20
2. **Aziz Q**, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-79
3. **Gyawali CP**, Karhilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon consensus. *Gut* 2018;67:1351-62
4. **Drossman DA**, Thompson WG, Talley NJ, Funch-Jensen P, Janssens J, Whitehead WE. Identification of subgroups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int* 1990;3:159-72.
5. **Talley NJ**, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada JR, Tytgat GNJ. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(suppl):37-42
6. **Longstreth GF**, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91
7. **Stanghellini V**, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastroduodenal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380-92
8. **Dent J**, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7
9. **Nirwan JS**, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:5814
10. **El-Serag HB**. Update on the epidemiology of gastro-esophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2013;63:871-80
11. **Eusebi LH**, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:430-44.
12. **Mohammed I**, Cherkas LF, Riley SA, et al. Genetic influences in gastro-esophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003;52:1085-9
13. **Locke GR III**, Talley NJ, Fett SL, et al. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106:642-9
14. **El-Serag HB**, Petersen NJ, Carter J, et al. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004;126:1692-9
15. **Isolauri J**, Laippala P. Prevalence of symptoms suggestive of gastro-esophageal reflux disease in an adult population. *Ann Med* 1995;27:67-70
16. **Locke GR III**, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56
17. **Kotzan J**, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001;18:1367-72
18. **Ruigomez A**, Wallander MA, Johansson S, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:751-60
19. **Kotzan J**, Wade W, Yu HH. Assessing NSAID prescription use as a predisposing factor for gastroesophageal reflux disease in a Medicaid population. *Pharm Res* 2001;18:1367-72
20. **Díaz-Rubio M**, Moreno Elola-Olaso C, Rey E, et al. Symptoms of gastro-esophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:95-105
21. **Terry P**, Lagergren J, Wolk A, et al. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Nutr Cancer* 2000;38:186-91
22. **Thompson WG**, Heaton KW. Heartburn and globus in apparently healthy people. *Can Med Assoc J* 1982;126:46-8
23. **Aro P**, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009;137:94-100

24. **Jansson C**, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe gastro-esophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:683-91
25. **Kessing BF**, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1089-95
26. **Lee YC**, Wang HP, Chiu HM, Liao SC, Huang SP, Lai YP, Wu MS, et al. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: A prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:798–804
27. **Choi JM**, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:593-602
28. **Wang R**, Wang J, Hu S. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. *BMC Gastroenterol* 2021;21:127-36. doi: 10.1186/s12876-021-01717-5
29. **Lei WY**, Yua HC, Wenc SH, Liua TT, Yi CH, Wang CC. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig Liver Dis* 2015;47:245-9
30. **Kim JY**, Kim N, Seo PJ, et al. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:344-54
31. **On ZX**, Grant J, Shi Z, et al. The association between gastroesophageal reflux disease with sleep quality, depression, and anxiety in a cohort study of Australian men. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1170-7
32. **Oh JH**, Kim TS, Choi MG, et al. Relationship between psychological factors and quality of life in subtypes of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2009;3:259-65
33. **Hartono JL**, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: Do difference exist?. *J Dig Dis* 2012;13:252-7
34. **Yang X-J**, Jiang H-M, Hou X-H, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015;21:4302-9
35. **Okuyama M**, Takaishi O, Nakahara K, Iwakura N, Hasegawa T, Oyama M, et al. Associations among gastroesophageal reflux disease, psychological stress, and sleep disturbances in Japanese adults. *Scand J Gastroenterol* 2016;52:44-9
36. **Hu WH**, Wong WM, Lam CL, et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2081–8
37. **Aziz I**, Palsson O, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and association for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:252-62
38. **Van Oudenhove L**, Levy RN, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-67
39. **Koloski NA**, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61:1284-90
40. **Losa M**, manz SM, Schinler V, Savarino E, Pohl D. Increased sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional esophageal disorders and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14177
41. **Haug TT**, Mykletun A, Dahl AA. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population?. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:294-8
42. **Clauwaert N**, Jones MP, Holvoet L, et al. Associations between gastric sensorimotor function, depression, somatization, and symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders: are all symptoms equal? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:1088–e565. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01985.x.
43. **Fang YJ**, Liou JM, Chen CC, Lee JY, Hsu YC, Chen MJ, et al. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut* 2015;64:1517-28
44. **Yu J**, Liu S, Fang XC, Zhang J, Gao J, Xiao YL, et al. Gastrointestinal symptoms and associated factors in Chinese patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2013;19:5357-64
45. **Mahadeva S**, Goh KL. Anxiety, depression and quality of life differences between functional and organic dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(suppl.3):49-52
46. **Sugano K**, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64: 1353–67
47. **Talley NJ**, Powell N, Walker MM, Jones MP, Ronkainen J, Forsberg A. Role of smoking in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: three random population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:32-42. doi:10.1111/apt.16372
48. **Ford AC**, Marwaha A, Sood R, Moayyedi P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015;64:1049-57.

49. **Futagami S**, Itoh T, Sakamoto C. Systematic review: post-infectious functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:177-88. doi:10.1111/apt.13006
50. **Aro P**, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Rokainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10 year-follow-up study. *Gastroenterology* 2015;148:928-37
51. **Mak AD**, Wu JC, Chan Y, Chan FK, Sung JJ, Lee S. Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalized anxiety disorder - a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:800-10
52. **Henningsen P**, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003;65:528-33
53. **Pajala M**, Heikkinen M, Hintikka J. Mental distress in patients with functional or organic dyspepsia: a comparative study with a sample of the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:277-81
54. **Talley NJ**, Phillips SF, Bruce B, Twomey CK, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Relation among personality and symptoms in non-ulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;99:327-33
55. **Van Oudenhove L**, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Fischler B, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatization?. *Gut* 2008;57:1666-73
56. **Hsu YC**, Liou JM, Chen CC, et al. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based Roma III criteria. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2534-42
57. **Jones MP**, Tack J, Van Oudenhove L, Walker MM, Holtmann G, Koloski NA, et al. Mood and anxiety disorders precede development of functional gastrointestinal disorders in patients but not in the population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1014-20

Objetivos

1. Consideraciones previas

El **diagnóstico de la ERGE** sigue siendo un reto para la medicina clínica diaria por varias razones:

1. Los síntomas considerados propios de la ERGE, pirosis y regurgitación, no siempre aparecen con suficiente entidad/intensidad e, incluso, pueden no ser referidos por los pacientes. Además, en la ERGE, también se pueden presentar otros síntomas (p.e. síntomas dispépticos) de forma solapada. En este sentido, los diversos cuestionarios propuestos son solo una ayuda aceptable basada en su buena sensibilidad ($\approx 70\%$), aunque no por su, en ocasiones, baja especificidad (referencias 122 y 123, capítulo 2)
2. La endoscopia solo detecta aproximadamente 1/3 de las ERGE, las EE; quedando sin diagnosticar las mucho más frecuentes ENE (referencia 9, capítulo 2)
3. La pH-metría se ha considerado la prueba "*patrón oro*", seguramente a falta de otra exploración mejor. Aunque tiene buena especificidad, le falta sensibilidad; así, en un importante estudio se encontró que hasta un 34 % de los pacientes con una EE tenían pH-metría normal (referencia 22, capítulo 2)
4. En todo caso, su utilidad está en diferenciar las ENE "*verdaderas*" (pH-metría patológica) de la HR y PF (ambas, con pH-metría normal). Es una exploración laboriosa, molesta para el enfermo y que consume mucho tiempo, por lo que su utilidad en la clínica diaria se ve muy restringida (referencia 122, capítulo 2)
5. La probabilidad de asociación entre síntomas y episodios de reflujo: (SAP) e Índice sintomático (IS), son complementos a la pH-metría con el fin de diferenciar la HR (SAP/IS, positivos) de la PF (SAP/IS, negativos).
6. La impedanciometría es una exploración que mide la función e integridad de la mucosa esofágica, permitiendo la detección conjunta del reflujo ácido y alcalino. En un paso más avanzado a la propuesta de la pH-metría.
7. La prueba de los IBP y pepsina en saliva son algunas nuevas determinaciones que pueden complementar las anteriores, pero sin entidad como para considerarlas de forma individual.
8. Estudio histológico. Solo necesario para evaluar la presencia de **esofagitis microscópica**. Sería una prueba definitiva para definir y distinguir las ENE, HR y PF; sin embargo, la ausencia de lesiones básicas específicas de daño inducido por el reflujo (incluida la evaluación de las recientemente comunicadas DEI) y la falta de consenso sobre cuáles de ellas serían de utilidad diagnóstica, hace que esta prueba sea utilizada con patrones diferentes e individuales para cada investigador.

Sin embargo, a diferencia de la ERGE, el **diagnóstico de la DF** está mejor definido y acotado tras los recientes criterios de Roma IV. Éstos incluyen la existencia de unos parámetros clínicos concretos y una gastroscopia normal, con exclusión de enfermedades sistémicas o metabólicas que pudieran ser la causa de los síntomas dispépticos. Sin embargo, no está tan clara la certeza y utilidad de sus subgrupos y el solapamiento con la ENE.

No se conoce bien la prevalencia, total y en cada uno de sus subgrupos, de la ERGE y de la DF en un centro hospitalario de 3º nivel siguiendo unos criterios diagnósticos aceptados y bien definidos por Consenso internacional. Así mismo, también son poco conocidos los diversos factores de riesgo demográficos, tóxicos, farmacológicos y comorbilidades que pueden afectar, en este ámbito asistencial, a cada uno de esos procesos y subgrupos.

2. Objetivos

Sobre la base de todo lo comentado, nuestro estudio se basó en los siguientes **objetivos**:

1. Estudiar la **prevalencia** de ERGE y DF en 357 pacientes que acudieron a 3 hospitales para realizarse una gastroscopia, y que fueron divididos clínicamente en los siguientes grupos:
 - Grupo control asintomático: Pacientes SIN síntomas de ERGE y DF según cuestionarios específicos: GERD-Q y Roma IV
 - Grupo CON síntomas de ERGE: subdivididos endoscópicamente en ERGE erosiva (EE) - sintomática (EEs) y asintomática (EEa) - y no erosiva (ENE)
 - Grupo CON síntomas de Dispepsia funcional (DF): subdivididos según los criterios de Roma IV en síndrome de dolor epigástrico (SDE), síndrome de molestias postprandiales (SMP) y síndrome de solapamiento o Mixto (SMx).
2. Analizar los **Factores de Riesgo** implicados en los diferentes grupos evaluados, sobre la base de diversos parámetros demográficos, clínicos y comorbilidades.
3. Evaluar específicamente el nivel de **Ansiedad y Depresión** en cada uno de los grupos de estudio

Pacientes y Métodos

1. Pacientes

Entre Mayo 2018 y Mayo 2021, se incluyeron 357 pacientes consecutivos en los Servicios de Aparato Digestivo de los Hospitales Universitarios San Cecilio, Virgen de las Nieves y Santa Ana de Granada que requerían una endoscopia digestiva alta por cualquier motivo (**figura 4**). Los criterios de inclusión fueron tener una edad mayor a 18 años y aceptar las condiciones del estudio. Se excluyeron todos aquellos pacientes que fueron remitidos para evaluación endoscópica y que había sido anteriormente diagnosticados de enfermedad coronaria reciente, lesiones orgánicas macroscópicas en esófago (excepto esofagitis no eosinofílica), estómago o duodeno, tumores de vías respiratorias altas o pulmón, insuficiencia cardíaca, renal o hepática graves, tenían historia de cirugía gastrointestinal alta, enfermedad psiquiátrica o cualquier otra comorbilidad grave, estaban embarazadas o en período de lactancia y no entendían bien el idioma español. Todos los participantes cumplimentaron los 3 cuestionarios validados: GERD-Q (1), ROMA IV (2) y HADS (3) (Mapi Research Institute. Standard linguistic validation process. <https://mapi-trust.org/author-collaboration/linguistic-validation-of/>) (**figura 4**). Se registraron diversos datos demográficos y de estilo de vida: sexo, edad, IMC, consumo de tabaco, alcohol y fármacos, comorbilidades, y se posteriormente se realizó una gastroscopia diagnóstica. Los resultados obtenidos tras estos procedimientos permitieron clasificar los 357 pacientes en los siguientes grupos (**tabla 14**):

- **Grupo control** (n= 45): Endoscopia normal, cuestionarios GERD-Q (< 8) y Roma IV (-)
- **Grupo EE sintomática (EEs)** (n = 49): Endoscopia (esofagitis), cuestionario GERD-Q (\geq 8)
- **Grupo EE asintomática (EEa)** (n = 32): Endoscopia (esofagitis), cuestionario GERD-Q (< 8)
- **Grupo ENE** (n = 117): Endoscopia normal, cuestionario GERD-Q (\geq 8)
- **Grupo DF** (176): Endoscopia normal y Roma IV (+), con sus tres síndromes:
 - Síndrome de dolor epigástrico (SDE) (n = 43)
 - Síndrome de molestias postprandiales (SMP) (n = 36)
 - Síndrome de solapamiento (SMx) (n= 97)
- **Grupo de solapamiento ENE-DF (SSED)** (n = 81): Endoscopia normal, cuestionario GERD-Q (\geq 8) y Roma IV (+)
- **Grupo sin clasificar** (n = 19), excluido del estudio

Tabla 14. Clasificación de los diferentes grupos estudiados

Grupo (nº)	Endoscopia	GERD-Q	Criterios Roma IV
Control (45)	Normal	< 8	Negativo
ERGE (198)			
EEs (49)	Esofagitis	≥ 8	-
EEa (32)	Esofagitis	< 8	-
ENE (117)	Normal	≥ 8	-
DF (176)			
SDE (43)	Normal	-	Positivo
SMP (36)	Normal	-	Positivo
SMx (97)	Normal	-	Positivo
SSED (81)	Normal	≥ 8	Positivo
Sin clasificar (excluidos) (19)	Variable	Variable	Variable

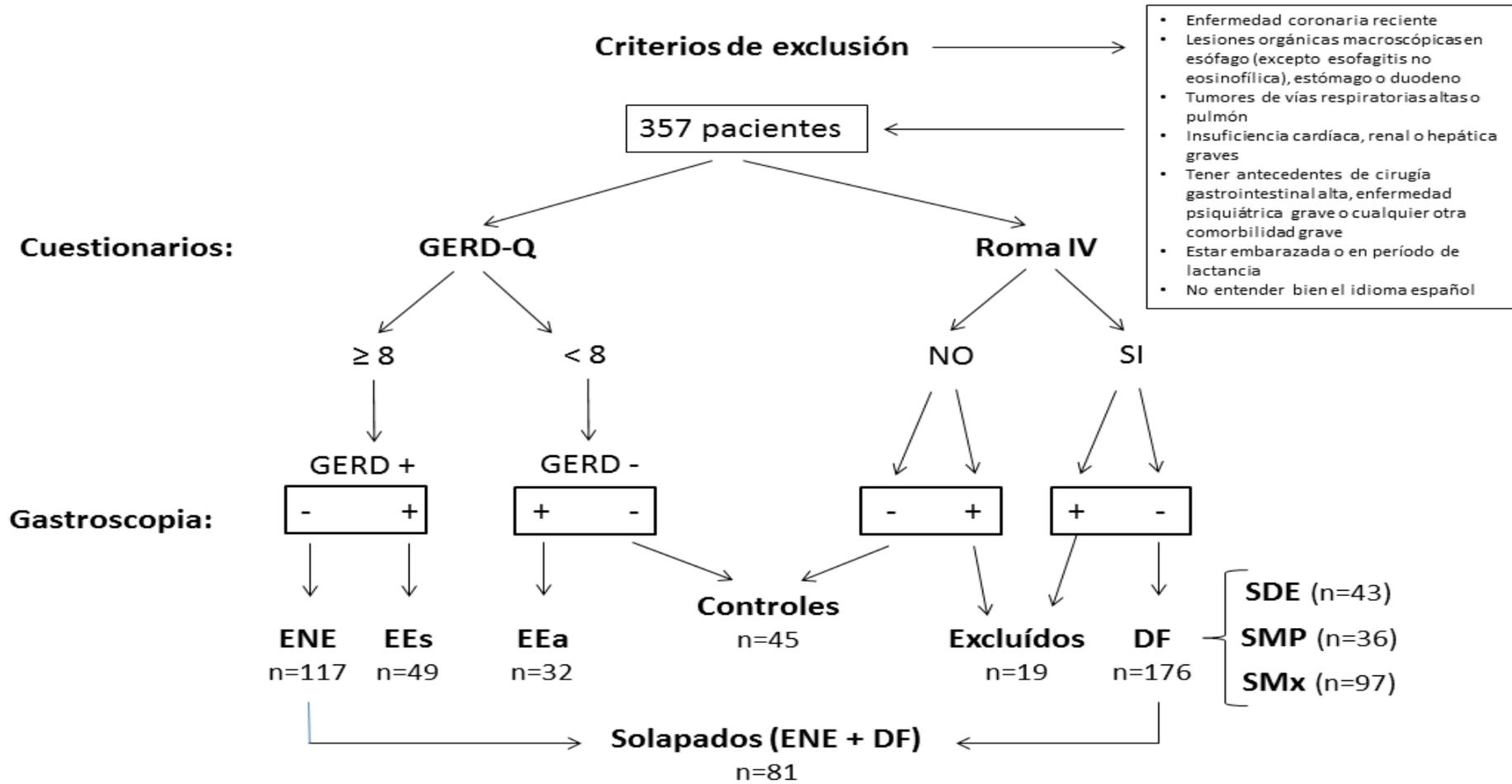


Figura 4. Esquema que resume la selección y clasificación en subgrupos de los 357 pacientes estudiados

2. Métodos

Cuestionarios

Todos los pacientes fueron evaluados por un gastroenterólogo experto (Dr. AMCM) quien les interrogó a cerca de las preguntas que formaban parte de los 3 cuestionarios utilizados y aclaró las dudas que pudieran referir los pacientes. Dichos cuestionarios sirvieron para detectar la presencia de ERGE, DF, y los estados de ansiedad y/o depresión.

- **Cuestionario GERD-Q** (*Gastro-Esophageal Reflux Disease Questionnaire*) (1) (**tabla 15**). Es un cuestionario validado y derivado del *Reflux Disease Questionnaire* (RDQ) (4), el *Gastrointestinal Symptom Rate Scale* (GSRS) (5) y el *Gastro-esophageal reflux disease Impact Scale* (GIS) (6). Está basado sobre los datos del estudio *Diamond* (7) y utiliza 6 cuestiones: 4 relacionadas con establecidos predictores positivos de reflujo y 2 relacionadas con predictores negativos (dolor epigástrico y náuseas); cuestiones referidas a los 7 días anteriores a la entrevista. La puntuación oscila entre 0 (ningún día) y 3 (4-7 días) para los predictores positivos y desde 3 (ningún día) a 0 (4-7 días) para los predictores negativos. La suma total oscila entre 0 y 18. La probabilidad de presentar una GERD sería baja (0-2), media (3-7), alta (8-10) o muy alta (11-18). El punto de corte se sitúa en 8 (sensibilidad 64.4%, especificidad 71.4%), obteniéndose un nivel de fiabilidad similar a la anamnesis realizada por un gastroenterólogo. Pacientes con puntuación ≥ 8 tiene ERGE en un 80%, entre 3-7 el porcentaje baja al 50% (probable ERGE), entre 0-2 el porcentaje en 0% (ausencia de ERGE). Es un cuestionario útil tanto para el diagnóstico de GERD como para la Calidad de vida. Según Jones et al. (1) la calidad de vida, representada por la intensidad con que el reflujo influye en la actividad vital del paciente, se puede evaluar sumando las puntuaciones de las dos últimas cuestiones del cuestionario GERD-Q, referentes a los trastornos del sueño (como consecuencia de la aparición nocturna y en decúbito de pirosis y/o regurgitación) y al consumo “*a demanda*” de fármacos de libre dispensación para el control de los síntomas. Cada cuestión oscila entre 0-3 puntos y la suma de las dos entre 0-6. Se consideró calidad de vida baja (vs. media-alta) si la puntuación era ≥ 3 . De forma similar, la **gravedad** de los síntomas de ERGE se evaluó sumando las puntuaciones de las dos primeras cuestiones del cuestionario GERD-Q, referentes a la pirosis y regurgitación. Se consideró ERGE grave (vs. moderada-leve) si la puntuación total era ≥ 3 .

Evaluación en los <u>7 días previos</u> :	0 días	1 día	2-3 días	4-7 días
1. Sensación de ardor detrás del esternón (pirosis)	0	1	2	3
2. Paso del contenido del estómago a la garganta o boca (regurgitación)	0	1	2	3
3. Dolor en el centro de la parte superior del abdomen	3	2	1	0
4. Náuseas	3	2	1	0
5. Dificultad para dormir bien por la noche debido a la pirosis o regurgitación	0	1	2	3
6. Necesidad de medicinas para la pirosis o regurgitación (Almax®, antiácidos, etc.), <u>además</u> de los medicamentos que su médico le haya recetado para ello	0	1	2	3
TOTAL				

Los valores totales oscilarán entre **0-18 puntos**

- **0-2 puntos (Baja)**: Baja probabilidad de presentar ERGE
- **3-7 puntos (Media)**: 50% de probabilidad de presentar ERGE
- **8-10 puntos (Alta)**: 79% de probabilidad de presentar ERGE
- **11-18 puntos (Muy Alta)**: 89% de probabilidad de presentar ERGE

Tabla 15. Cuestionario GERD-Q (*Gastro Esophageal Reflux Disease Questionary*. Referencia 1: Jones R, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1030-8)

- **Criterios de Roma IV** (2) (**tablas 1 y 2**). Ya se comentaron en la introducción (capítulo 1: *Dispepsia, Dispepsia no investigada y Dispepsia Funcional*). Los pacientes se clasificaron en aquellos que cumplían los criterios de Roma IV (Roma +) y los que no (Roma -). Incluyen los siguientes síndromes:
 - a. **Síndrome de molestias (distress) postprandiales** (categoría B1a): Deben de estar presentes ≥ 1 de los siguientes síntomas dispépticos, al menos 3 días por semana:

- **Plenitud/pesadez postprandial** tras ingesta normal y de intensidad suficiente como para interferir las actividades normales
- **Saciedad precoz** que impide acabar una comida normal y de intensidad suficiente como para impedir finalizar una comida normal
- Apoyan el diagnóstico la presencia de otros síntomas como la presencia de dolor/ardor epigástrico postprandial, distensión abdominal en epigastrio, las náuseas postprandiales (no vómitos) o los eructos excesivos
- Puede coexistir con el síndrome de dolor/ardor epigástrico (ver después), la pirosis (propia de la ERGE) y el Síndrome de Intestino Irritable (SIR), aunque los síntomas aliviados con la deposición o expulsión de gas no deben de considerarse en este apartado

b. Síndrome de dolor/ardor epigástrico (categoría B1b): Deben de estar presentes los siguientes síntomas:

- **Dolor y/o ardor localizado en epigastrio** de intensidad moderada y al menos 1 vez por semana, de suficiente intensidad como para interferir la actividad normal
- Apoyan el diagnóstico: el dolor puede ser en ayunas y también puede ser desencadenado o aliviado con la ingesta. Pueden estar presentes la distensión postprandial epigástrica, los eructos, las náuseas (no los vómitos)
- No debe cumplir los criterios del dolor biliar
- Puede coexistir con el síndrome de molestias postprandiales (sería el **Síndrome Mixto: SMx**), la pirosis (propia de la ERGE) y el Síndrome de Intestino Irritable (SIR), aunque los síntomas aliviados con la deposición o expulsión de gas no deben de considerarse en este apartado.

- **Cuestionario HADS** (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (3) (**tabla 16**). Validado y diseñado para evaluar la ansiedad y la depresión fuera del ámbito psiquiátrico hospitalario. Sus cualidades son: a) su sencillez y brevedad; b) la posibilidad de evaluar ansiedad y depresión con la misma escala; c) la exclusión de apartados de carácter somático que pudieran confundirse en la evaluación de

Rodear con un círculo el número de la respuesta que le parezca más adecuada:		D.4	<u>Me siento lento y torpe</u>
A.1	<u>Me siento tenso o nervioso</u>		3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca
	3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca	A.5	<u>Experimento una desagradable sensación de "nervios y hormigueos" en el estómago</u>
D.1	<u>Sigo disfrutando de las cosas como siempre</u>		0. Nunca 1. Solo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo
	0. Ciertamente, igual que antes 1. No tanto como antes 2. Solamente un poco 3. Ya no disfruto con nada	D.5	<u>He perdido el interés por mi aspecto personal</u>
A.2	<u>Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder</u>		3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuide como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho
	3. Sí, y muy intenso 2. Sí, pero no muy intenso 1. Sí, pero no me preocupa 0. No siento nada de eso	A.6	<u>Me siento inquieto como si no pudiera parar de moverme</u>
D.2	<u>Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas</u>		3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. Nunca
	0. Igual que siempre 1. Actualmente, algo menos 2. Actualmente, mucho menos 3. Actualmente, en absoluto	D.6	<u>Espero las cosas con ilusión</u>
A.3	<u>Tengo la cabeza llena de preocupaciones</u>		0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto
	3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca	A.7	<u>Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor</u>
D.3	<u>Me siento alegre</u>		3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca
	3. Nunca 2. Muy pocas veces 1. En algunas ocasiones 0. Gran parte del día	D.7	<u>Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión</u>
A.4	<u>Soy capaz de permanecer sentado, tranquilo y relajado</u>		0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca
	0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces 3. Nunca		

0-7: no hay caso
8-10: caso dudoso
> 11: probable caso, en cada subescala A ó D

Tabla 16. Cuestionario HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*. Referencia 3: Zigmond A, et al. *Acta Psychiatr Scand* 1983;6:361-70)

pacientes con síntomas tales como pérdida de apetito y/o energía, fatiga, insomnio, cambios en actividad u otros trastornos fisiológicos; y d) sus apartados aluden a contenidos especialmente relevantes en contextos de salud, incluyendo respuestas cognitivas, emocionales y comportamentales de la ansiedad y la depresión. Se compone de 14 cuestiones (7 cuestiones impares para ansiedad y 7 pares para depresión) con 4 respuestas cada una (puntuadas entre 0-3, escala Likert). Cada subescala (ansiedad o depresión) se puntúa de 0-21. Para cada subescala, los pacientes con puntuaciones totales de ≤ 7 eran considerados normales, entre 8-10 eran casos probables de ansiedad o depresión y ≥ 11 pacientes con ansiedad o depresión. Estas puntuaciones no solo detectan la presencia o no del trastorno, sino también su gravedad. Se consideró portador de un estado de ansiedad o depresión aquellos enfermos que puntuaron ≥ 8

Endoscopia

La gastroscopia se realizó tras un mínimo de 8 horas de ayuno, utilizando un endoscopio GIF 190 (Olympus Iberia SAU, España) y sedación con propofol según el protocolo de cada centro. Las esofagitis fueron clasificadas endoscópicamente según los **criterios de Los Ángeles (8)**:

- **Grado A:** Una o varias lesiones mucosas de < 5 mm
- **Grado B:** Una o varias lesiones mucosas de > 5 mm, sin continuidad entre la parte más prominente de dos pliegues mucosos
- **Grado C:** Una o varias lesiones mucosas con continuidad entre la parte más prominente de varios pliegues mucosos, pero no circunferencial
- **Grado D:** Lesión mucosa circunferencial

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como medias \pm DS o como porcentajes. Las medias de las variables continuas se compararon utilizando la prueba de ANOVA de una vía y, si las variables eran categóricas, la prueba del χ^2 . El análisis univariante se utilizó para detectar los factores de riesgo asociados a los diversos grupos y el análisis multivariante (regresión logística) para determinar cuáles eran los factores de riesgo significativos independientes. Se consideraron significativos los p -valor <0.05 . La OR (*odds ratio*) y el 95%-IC (intervalos de confianza) se utilizaron para la evaluación de la asociación entre diferentes parámetros y grupos/subgrupos. Para los diferentes cálculos se utilizó el programa estadístico SPSS-22.0 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Consentimiento informado y Comité Ético

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y fue aprobado Comité Ético del CEI de Granada el 19/07/2018. Todos los pacientes que quisieron participar en el estudio firmaron un Consentimiento Informado sobre las condiciones del estudio y exploraciones del mismo.

Bibliografía

1. **Jones R**, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, et al. Development of the GERD-Q, a tool for the diagnosis and management of gastro-esophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:1030-8
2. **Stanghellini V**, Chan FKL, Hasler WL, Malagelada JR, Suzuki H, Tack J, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1380–92
3. **Zigmond A**, Snaith P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;6:361-70
4. **Shaw MJ**, Talley NJ, Beebe TJ, Rockwood T, Carlsson R, Adlis S, et al. Initial validation of a diagnostic questionnaire for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:52–7
5. **Revicki DA**, Wood M, Wiklund I, Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res* 1998;7:75–83
6. **Jones R**, Coyne K, Wiklund I. The gastro-esophageal reflux disease impact scale: a patient management tool for primary care. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1451–9
7. **Dent J**, Vakil N, Jones R, Bytzer P, Schöning U, Halling K, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: The Diamond Study. *Gut* 2010;59:714-21
8. **Lundell LR**, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172-80

Resultados

1. Las **prevalencias** de ERGE y fenotipos y DF y subgrupos en los 357 pacientes remitidos para estudio endoscópico se recogen en la **tabla 17**. De los 357 pacientes iniciales se excluyeron 19 pacientes, que no pudieron ser clasificados en ningún grupo o subgrupo según los criterios establecidos en los cuestionarios. Las prevalencias apreciadas en los restantes 338 pacientes evaluados, y sus distribuciones en los diferentes fenotipos y subgrupos, se resumen en la **tabla 17**:
 - **ERGE** 198 (58.6%), **EE** 81 (24.0%), **EEs** 49 (14.5%; 60.5% de las EE), **EEa** 32 (9.5%; 39.5% de EE) y **ENE** 117 (34.6%; relación ERGE/ENE = 1.69, ENE/EE = 1.44).
 - Tenían el diagnóstico de **DF** 176 pacientes (52.1%), **SDE** 43 (12.7%; 24.4% de DF), 36 **SMP** (10.7%; 20.5% de DF) y 97 **SMx** (28.7%; 55.1% de DF).
 - Existió un solapamiento ENE-DF (**SSRD**) en 81 pacientes (24.0%).
2. Los **datos demográficos y clínicos** evaluados se resumen en la **tabla 18**.
 - **Respecto al grupo control**, todos los grupos/subgrupos estudiados eran significativamente **más jóvenes**, excepto el subgrupo con EEs (49.63 ± 14.21 vs 54.27 ± 14.62 , $p=0.123$).
 - El porcentaje de **mujeres** fue significativamente mayor en los grupos de DF, SMP y SMx (75.0%, 77.8% y 80.4% vs 51.1% del grupo control) y menor en el grupo de solapamiento SSRD (43.2% vs 51.1%).
 - No hubo diferencias significativas entre los diversos grupos/subgrupos y los controles en lo referente al **IMC**, consumo de **tabaco** o **fármacos**, aunque si las hubo para un mayor consumo de **alcohol** > 20g/d en el grupo EE (13.6% vs 2.2%, $p=0.037$) y EEa (15.6% vs 2.2%, $p=0.031$).
 - Respecto las comorbilidades, solo en el subgrupo SMx de DF se apreció una significativa más frecuente presencia de **ansiedad/depresión** respecto a los controles (17.50% vs 2.2%, $p=0.023$).

Tabla 17. Prevalencia de ERGE, DF y sus respectivos fenotipos y subgrupos en los 357 pacientes remitidos para endoscopia y los 338 pacientes incluidos en el estudio

Controles: 45	ERGE	EE		ENE	DF	SDE	SMP	SMx	SSRD
		EES	EEa						
Nº	198	49	32	117	176	43	36	97	81
Prevalencia en 357 pacientes (%)	55.5	13.7	9.0	32.8	49.3	12.0	10.1	27.2	22.7
Prevalencia en 338 pacientes (%)	58.6	14.5	9.5	34.6	52.1	12.7	10.7	28.7	24.0
Relaciones	ERGE / ENE = 1.69 ENE / EE = 1.44			DF / ENE = 1.50					

ERGE = enfermedad por reflujo gastro-esofágico, **EES** = esofagitis erosiva sintomática, **EEa** = esofagitis erosiva asintomática, **ENE** = ERGE no erosiva, **DF** = dispepsia funcional, **SDE** = síndrome de dolor epigástrico, **SMP** = síndrome de molestias postprandiales, **SMx** = síndrome mixto o de solapamiento, **SSRD** = síndrome de solapamiento ENE+DF

Tabla 18. Datos demográficos, tóxicos, de consumo de fármacos y comorbilidades en el grupo control y diferentes fenotipos de ERGE y subgrupos de DF

Datos demográficos, tóxicos, de consumo de fármacos y comorbilidades en 338 pacientes	Controles	Esofagitis erosive (EE)			ERGE no Erosiva (ENE)	Dispepsia funcional (DF)				ENE + DF (SSRD)
		Total EE	EEs	EEa		Total DF	SDE	SMP	SMx	
Nº	45	81	49	32	117	176	43	36	97	81
Edad (años)	54,27±14,62 p= 0,005	48,27±15,31 p= 0,034	49,63±4,21 p= 0,123	46,19±16,87 p=0,028	45,05±15,24 p= 0,001	45,78±14,99 p= 0,001	48,16±13,29 p= 0,044	45,72±17,43 p= 0,019	44,74±14,77 p= 0,000	43,23±14,11 p= 0,001
Sexo (VM):										
• Varón	22 (48,9%)	45 (55,6%)	25 (51,0%)	20 (62,5%)	41 (35,0%)	44 (25,0%)	17 (39,5%)	8 (22,2%)	19 (19,6%)	22 (27,2%)
• Mujer	23 (51,1%)	36 (44,4%)	24 (49,0%)	12 (37,5%)	76 (65,0%)	132 (75,0%)	26 (60,5%)	28 (77,8%)	78 (80,4%)	35 (43,2%)
	p= 0,121	p= 0,472	p= 0,121	p= 0,237	p=0,185	p=0,002	p=0,377	p=0,014	p=0,000	p=0,014

IMC (Kg/m²):											
	• < 25	18 (40.0%)	36 (44,4%)	19 (38,8%)	17 (53,1%)	49 (41,9%)	95 (54.0%)	22 (51,2%)	19 (52,8%)	54 (55,7%)	35 (43,2%)
	• 25-35	22 (48,9%)	37 (45,7%)	24 (49.0%)	13 (40,6%)	62 (53.0%)	74 (42.0%)	21 (48,8%)	15 (41,7%)	38 (39,2%)	42 (51,9%)
	• >35	5 (11,1%)	8 (9,9%)	6 (12,2%)	2 (6,3%)	6 (5,1%)	7 (4.0%)	0 (0,0%)	2 (5,6%)	5 (5,2%)	4 (4,9%)
	p=0,264	p=0,887	p= 0,983	p= 0,478	p=0,335	p=0,078	p=0,068	p=0,437	p=0,155	p=0,435	
Alcohol (g/d)											
	• < 20	44 (97,8%)	70 (86,4%)	43 (87,8%)	27 (84,4%)	113 (96,6%)	171 (97,2%)	41 (95,3%)	35 (97,2%)	95 (97,9%)	78 (96,3%)
	• >20	1 (2,2%)	11 (13,6%)	6 (12,2%)	5 (15,6%)	4 (3,4%)	5 (2,8%)	2 (4,7%)	1 (2,8%)	2 (2,1%)	3 (3,7%)
		p=0,355	p=0,037	p= 0,064	p= 0,031	p=0,725	p=0,820	p=0,530	p=0,873	p=0,951	p=0,649
Tabaco (cg/d)											
	• < 10	38 (84,5%)	70 (86,4%)	45 (91,8%)	25 (78,1%)	104 (88,9%)	163 (92,6%)	39 (90,7%)	32 (88,9%)	92 (94,8%)	73 (90,1%)
	• 10-20	5 (11,1%)	7 (8,6%)	3 (6,1%)	4 (12,5%)	7 (6.0%)	7 (4.0%)	3 (7,0%)	2 (5,6%)	2 (2,1%)	4 (4,9%)
	• > 20	2 (4,4%)	4 (4,9%)	1 (2,0%)	3 (9,4%)	6 (5,1%)	6 (3,4%)	1 (2,3%)	2 (5,6%)	3 (3,1%)	4 (4,9%)
	p=0,324	p=0,899	p= 0,534	p= 0,663	p=0,381	p=0,155	p=0,670	p=0,667	p=0,060	p=0,435	

Fármacos:										
• Inhaladores	5 (11,1%) p= 0,248	7 (8,6%) p= 0,651	5 (10,2%) p= 0,887	2 (6,3%) p= 0,465	8 (6,8%) p= 0,600	8 (4,5%) p= 0,095	2 (4,7%) p= 0,263	1 (2,8%) p= 0,155	5 (5,2%) p= 0,197	3 (3,7%) p= 0,102
• β-Bloqueantes	1 (2,2%) p= 0,292	3 (3,7%) p= 0,649	2 (4,1%) p= 0,608	1 (3,1%) p= 0,806	6 (5,1%) p= 0,130	1 1(6,3%) p= 0,287	3 (7,0%) p= 0,284	2 (5,6%) p= 0,430	6 (6,2%) p= 0,310	3 (3,7%) p= 0,649
• Antagonistas de los canales del Calcio	1 (2,2%) p= 0,479	6 (7,4%) p= 0,223	5 (10,2%) p= 0,114	1 (3,1%) p= 0,806	0 (0,0%) p= 0,098	5 (2,8%) p= 0,820	0 (0,0%) p= 0,326	1 (2,8%) p= 0,873	4 (4,1%) p= 0,567	0 (0,0%) p= 0,178
• Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)	3 (6,7%) p= 0,564	8 (9,9%) p= 0,541	6 (12,2%) p= 0,359	2 (6,3%) p= 0,942	8 (6,8%) p= 0,975	12 (6,8%) p= 0,971	2 (4,7%) p= 0,683	2 (5,6%) p= 0,836	8 (8,2%) p= 0,743	4 (4,9%) p= 0,685
• Hormona tiroidea	8 (17,8%) p= 0,081	7 (8,6%) p= 0,129	4 (8,2%) p= 0,163	3 (9,4%) p= 0,299	12 (10,3%) p= 0,157	16 (9,1%) p= 0,095	3 (7,0%) p= 0,126	4 (11,1%) p= 0,401	9 (9,3%) p= 0,147	8 (9,9%) p= 0,202
• Benzodiacepinas	5 (11,1%) p= 0,342	10 (12,3%) p= 0,838	6 (12,2%) p= 0,864	4 (12,5%) p= 0,852	21 (17,9%) p= 0,337	32 (18,2%) p= 0,257	6 (14,0%) p= 0,687	5 (13,9%) p= 0,706	21 (21,6%) p= 0,131	14 (17,3%) p= 0,354

<ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos • Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) • Antidiabéticos orales • Estatinas 	0 (0.0%) p= 0,181	1 (1,2%) p= 0,454	0 (0.0%) p= 0,271	1 (3,1%) p= 0,233	7 (6.0%) p= 0,101	8 (4,5%) p= 0,145	1 (2,3%) p= 0,304	3 (8,3%) p= 0,167	4 (4,1%) p= 0,167	5 (6,2%) p= 0,089
	4 (8,9%) p= 0,657	8 (9,9%) p= 0,856	4 (8,2%) p= 0,900	4 (12,5%) p= 0,609	6 (5,1%) p= 0,334	9 (5,1%) p= 0,337	3 (7,0%) p= 0,740	2 (5,6%) p= 0,569	4 (4,1%) p= 0,252	3 (3,7%) p= 0,223
	1 (2,2%) p= 0,322	5 (6,2%) p= 0,318	3 (6,1%) p= 0,349	2 (6,3%) p= 0,368	6 (5,1%) p= 0,442	10 (5,7%) p= 0,341	1 (2,3%) p= 0,974	4 (11,1%) p= 0,099	5 (5,2%) p= 0,419	4 (4,9%) p= 0,454
	4 (8,9%) p= 0,985	8 (9,9%) p= 0,856	4 (8,2%) p= 0,900	4 (12,5%) p= 0,609	6 (5,1%) p= 0,334	13 (7,4%) p= 0,736	3 (7,0%) p= 0,740	6 (16,7%) p= 0,290	4 (4,1%) p= 0,252	2 (2,5%) p= 0,105
Comorbilidades:										
<ul style="list-style-type: none"> • Asma 	5 (11,1%) p= 0,837	12 (14,8%) p= 0,560	7 (14,3%) p= 0,645	5 (15,6%) p= 0,561	18 (15,4%) p= 0,322	20 (11,4%) p= 0,962	7 (16,3%) p= 0,480	2 (5,6%) p= 0,377	11 (11,3%) p= 0,968	12 (14,8%) p= 0,560

• Hipertensión	8 (17,8%)	20 (24,7%)	14 (28,6%)	6 (18,8%)	21 (17,9%)	28 (15,9%)	7 (16,3%)	7 (19,4%)	14 (14,4%)	10 (12,3%)
	p= 0,508	p= 0,371	p= 0,217	p= 0,913	p= 0,924	p= 0,762	p= 0,852	p= 0,848	p= 0,608	p= 0,404
• Hipotiroidismo	8 (17,8%)	6 (7,4%)	3 (6,1%)	3 (9,4%)	11 (9,4%)	16 (9,1%)	3 (7,0%)	4 (11,1%)	9 (9,3%)	7 (8,6%)
	p= 0,067	p= 0,076	p= 0,079	p= 0,299	p= 0,111	p= 0,095	p= 0,126	p= 0,401	p= 0,147	p= 0,129
• Diabetes mellitus	2 (4,4%)	5 (6,2%)	3 (6,1%)	2 (6,3%)	8 (6,8%)	12 (6,8%)	2 (4,7%)	4 (11,1%)	6 (6,2%)	5 (6,2%)
	p= 0,559	p= 0,685	p= 0,717	p= 0,725	p= 0,613	p= 0,560	p= 0,963	p= 0,255	p= 0,675	p= 0,685
• Ansiedad/depresión	1 (2,2%)	4 (4,9%)	1 (2,0%)	3 (9,4%)	13 (11,1%)	24 (13,6%)	3 (7,0%)	4 (11,1%)	17 (17,5%)	9 (11,1%)
	p= 0,074	p= 0,454	p= 0,951	p= 0,163	p= 0,081	p= 0,058	p= 0,284	p= 0,099	p= 0,023	p= 0,077

Datos expresados como media \pm DS y porcentajes. P-valor < 0.05 se consideró con valor estadístico significativo. **ERGE** = enfermedad por reflujo gastro-esofágico, **EES** = esofagitis erosiva sintomática, **EEa** = esofagitis erosiva asintomática, **ENE** = ERGE no erosiva, **DF** = dispepsia funcional, **SDE** = síndrome de dolor epigástrico, **SMP** = síndrome de molestias postprandiales, **SMx** = síndrome mixto o de solapamiento, **SSRD** = síndrome de solapamiento ENE+DF

3. **Análisis univariante (tabla 19).** Se realizó para identificar los factores epidemiológicos asociados significativamente con los diferentes grupos/subgrupos.

- El factor de riesgo que con más frecuencia se asoció con todos los grupos/subgrupos, fue la **menor edad**, excepto en la EEa.
- El **sexo femenino** fue otro factor asociado significativamente con la presencia de DF ($p=0.002$, $OR=0.348$), SMP ($p=0.014$, $OR=0.300$), SMx ($p=0.000$, $OR=0.260$) y SSRD ($p=0.014$, $OR=0.390$).
- El consumo de **> 20g/d de alcohol** se asoció significativamente con la presencia de EE ($p=0.037$, $OR=0.145$) y EEa ($p=0.031$, $OR=0.123$).
- Entre las comorbilidades, solo la presencia de **ansiedad/depresión** se asoció significativamente con DF ($p=0.040$, $OR=2.331$) y SMx ($p=0.023$, $OR=9.350$).

4. **Análisis multivariante (tabla 20).** Este estudio se realizó con el fin de detectar los factores que eran independiente y así excluir posibles interacciones entre ellos:

- En relación a la **edad**, se comprobó que la probabilidad de presentar una ENE se reduce con el paso del tiempo un 2.2% ($1/0.978 = 1.0224$) por año de vida ($p=0.033$, $OR=0.978$), de forma similar a lo que sucede en la DF con una reducción de 2.4% ($1/0.977 = 1.0235$) por año de vida. ($p=0.027$, $OR=0.977$).
- Respecto al **sexo**, se apreció que la probabilidad de presentar una EE o una EEa fue 3.8 ($p=0.006$, $OR=3.804$) y 3.4 ($p=0.013$, $OR=3.392$) veces mayor, respectivamente, en los varones vs. mujeres; siendo 3.7 ($1/0.273 = 3.66$) veces mayor la probabilidad de tener una DF en las mujeres ($p=0.000$, $OR=0.273$).
- Un **IMC** entre 25-35 Kg/m^2 resultó en una probabilidad 2.3 veces mayor para presentar una ENE vs. aquellos con $IMC < 25 Kg/m^2$ ($p=0.002$, $OR=2.336$). Por el contrario, un $IMC < 25 Kg/m^2$ indica una probabilidad 1.96 ($1/0.511=1.0196$) veces mayor de DF vs. IMC entre 25-35 Kg/m^2 ($p=0.011$, $OR=0.511$).
- Referente al **alcohol**, existe una probabilidad 8.6 veces mayor para presentar una EE con consumos $> 20 g/día$ de alcohol ($p=0.015$, $OR=8.608$).
- El consumo de **antagonistas del calcio** induce una probabilidad de presentar una EE 9.6 veces mayor vs. los que no los consumen ($p=0.021$, $OR=9.617$). Los pacientes que utilizan **broncodilatadores inhalados** (tratamiento de enfermedades respiratorias) presentan una probabilidad de DF 5.6 ($1/0.179=5.58$) veces mayores vs. los que no los utilizan ($p=0.011$, $OR=0.179$). La probabilidad de presentar DF fue 2.3 veces mayor cuando había **ansiedad/depresión** ($p=0.034$, $OR=2.290$).

Tabla 19. Análisis univariante de los factores de riesgo asociados con los diferentes fenotipos de ERGE y subgrupos de DF

Factores asociados	EE	EEs	EEa	ENE	DF	SDE	SMP	SMx	SSRD
Edad (años)	0.034	0.123	0.028	0.001	0.001	0.044	0.019	0.000	0.001
Sexo	0.472	0.121	0.237	0.185	0.002 OR = 0.348 (0.18-0.69)	0.377	0.014 OR = 0.30 (0.11-0.80)	0.000 OR = 0.26 (0.12-0.55)	0.014 OR = 0.39 (0.18-0.84)
Alcohol	0.037 OR = 0.145 (0.02-0.97)	0.064	0.031 OR = 0.123 (0.01-0.95)	0.725	0.820	0.530	0.873	0.951	0.649
Ansiedad y/o depresión	0.454	0.951	0.163	0.081	0.039 OR = 2.331 (1.04-5.21)	0.284	0.099	0.023 OR = 9.35 (1.20-7.26)	0.077

Los valores que aparecen representan: el p-valor, la OR (*odds ratio*) y los intervalos de confianza-95%

ERGE = enfermedad por reflujo gastro-esofágico, **EEs** = esofagitis erosiva sintomática, **EEa** = esofagitis erosiva asintomática, **ENE** = ERGE no erosiva, **DF** = dispepsia funcional, **SDE** = síndrome de dolor epigástrico, **SMP** = síndrome de molestias postprandiales, **SMx** = síndrome mixto o de solapamiento, **SSRD** = síndrome de solapamiento ENE+DF

Tabla 20. Análisis multivariante (regresión logística) de los factores de riesgo asociados con los diferentes fenotipos de ERGE y subgrupos de DF

Factores asociados	Edad	Sexo	IMC	Alcohol	Bloqueantes de los canales del calcio	Inhaladores	Ansiedad y/o depresión
EE	0.127	0.006 OR = 3.804 (1.455-9.946)	0.122	0.015 OR = 8.608 (1.515-48.907)	0.021 OR = 9.617 (1.408-65.688)	0.349	0.822
EEa	0.338	0.013 OR = 3.392 (1.299-8.859)	0.714	0.216	0.797	0.495	0.300
ENE	0.033 OR = 0.978 (0.959-0.998)	0.973	0.002 OR = 2.336 (1.354-4.030)	0.788	0.998	0.160	0.890
DF	0.027 OR = 0.977 (0.957-0.997)	0.000 OR = 0.273 (0.155-0.480)	0.011 OR = 0.511 (0.305-0.856)	0.570	0.305	0.011 OR = 0.179 (0.047-0.677)	0.034 OR = 2.290 (1.064-4.928)

Los valores que aparecen representan: el p-valor, la OR (*odds ratio*) y los intervalos de confianza-95%

ERGE = enfermedad por reflujo gastro-esofágico, **EEs** = esofagitis erosiva sintomática, **EEa** = esofagitis erosiva asintomática, **ENE** = ERGE no erosiva, **DF** = dispepsia funcional, **SDE** = síndrome de dolor epigástrico, **SMP** = síndrome de molestias postprandiales, **SMx** = síndrome mixto o de solapamiento, **SSRD** = síndrome de solapamiento ENE+DF

5. **Relación entre el status psicológico y la ERGE, DF y sus subgrupos.** Las comparaciones entre ansiedad y depresión en el grupo control vs los diferentes grupos/subgrupos quedan reflejadas en las **figuras 5 y 6**.

- La ERGE total ($p=0.036$), ENE ($p=0.014$), DF ($p=0.002$), todos sus subgrupos (SDE, $p=0.050$; SMP, $p=0.040$; SMx, $p=0.002$) y el grupo SSRD ($p=0.009$) mostraron significativamente más **ansiedad** que los controles, así como el grupo DF vs. EE ($p=0.041$) (**figura 5**).

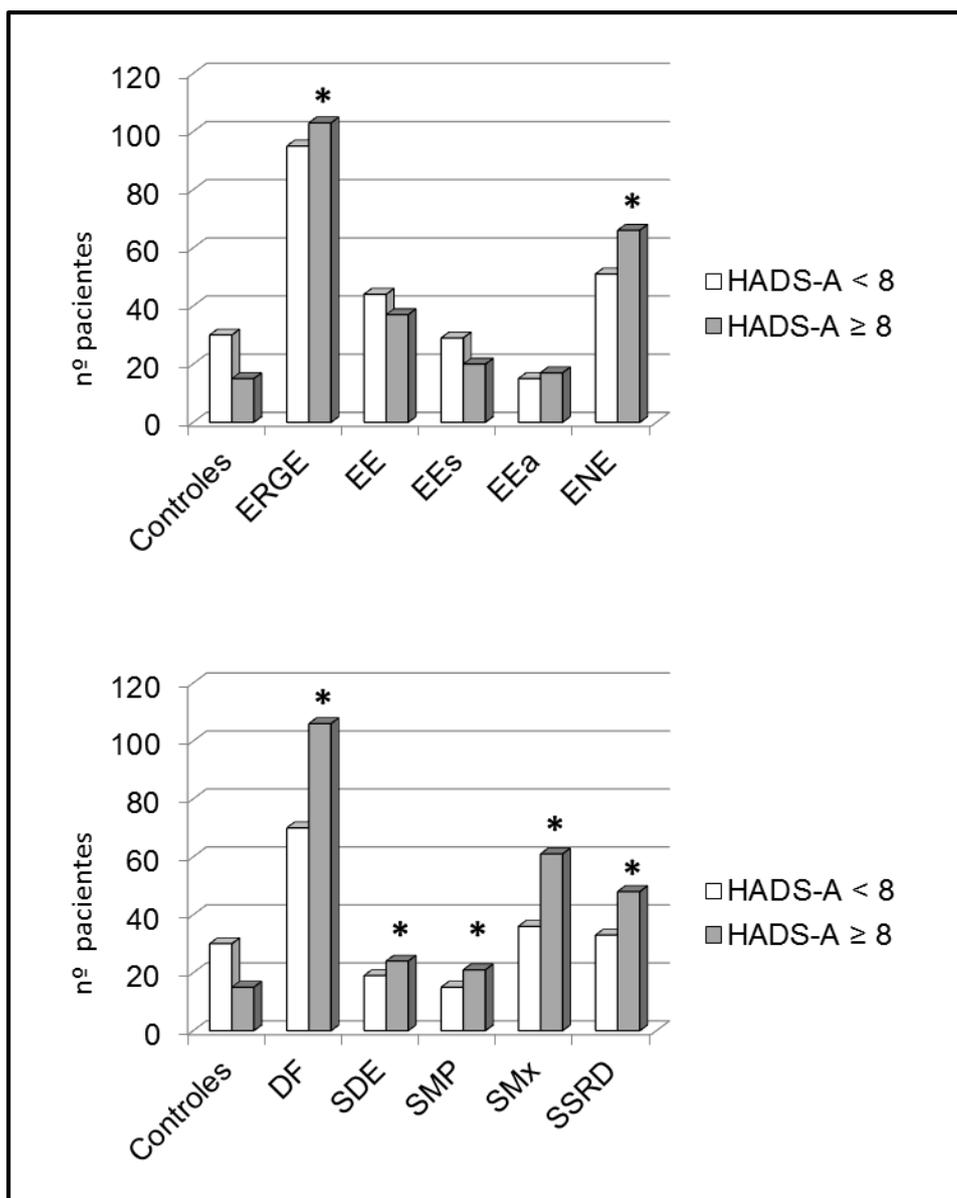


Figura 5. Puntuaciones del cuestionario HADS-Ansiedad en los controles, diferentes fenotipos de ERGE y subgrupos de DF

ERGE = enfermedad por reflujo gastro-esofágico, EEs = esofagitis erosiva sintomática, EEa = esofagitis erosiva asintomática, ENE = ERGE no erosiva, DF = dispepsia funcional, SDE = síndrome de dolor epigástrico, SMP = síndrome de molestias postprandiales, SMx = síndrome mixto o de solapamiento, SSRD = síndrome de solapamiento ENE+DF

- Respecto a la **depresión**, solo el grupo de DF ($p=0.030$), SMx ($p=0.010$) y SSRD ($p=0.049$) mostraron significativamente más depresión vs. controles (**figura 6**).

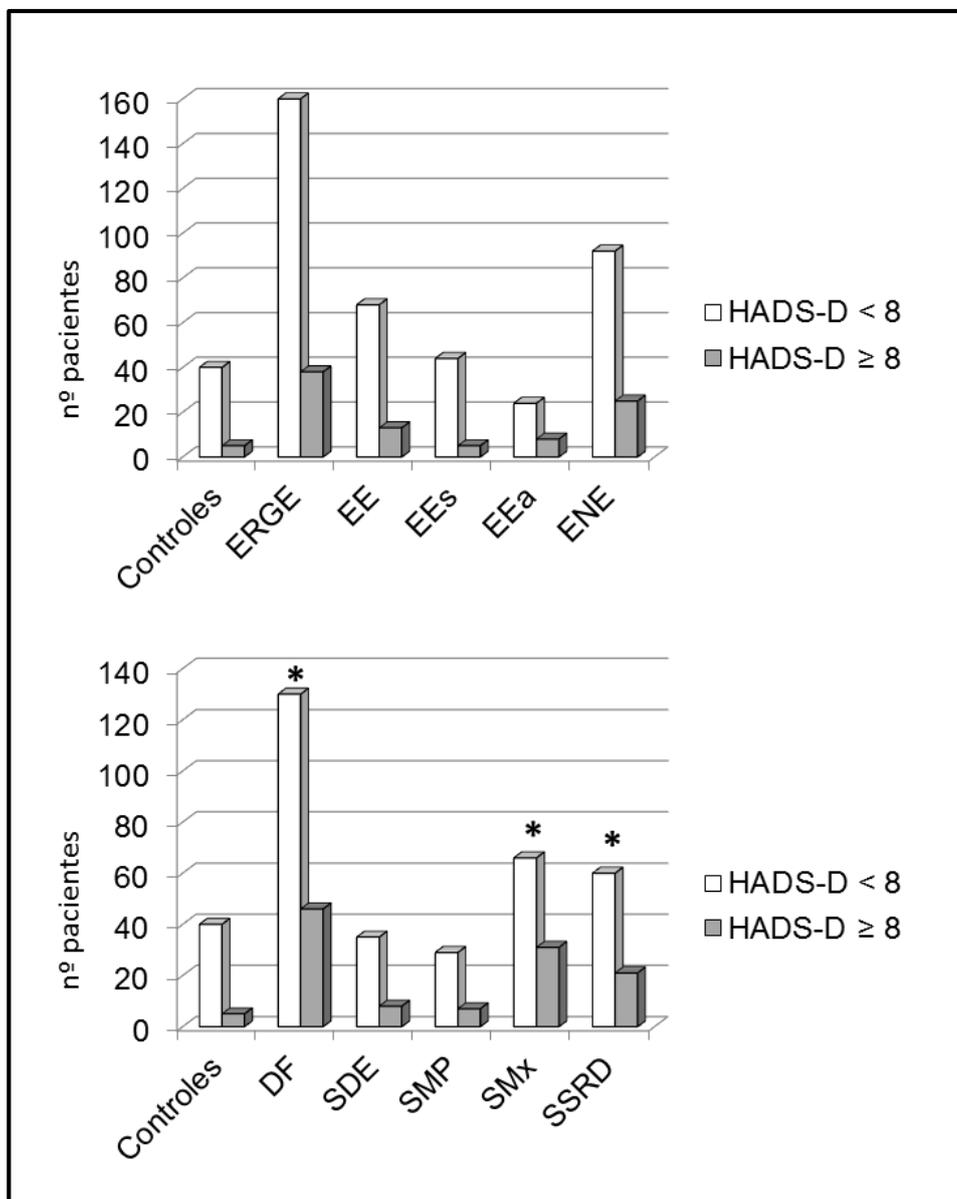


Figura 6. Puntuaciones del cuestionario HADS-Depresión en los controles, diferentes fenotipos de ERGE y subgrupos de DF

ERGE = enfermedad por reflujo gastro-esofágico, EEs = esofagitis erosiva sintomática, EEa = esofagitis erosiva asintomática, ENE = ERGE no erosiva, DF = dispepsia funcional, SDE = síndrome de dolor epigástrico, SMP = síndrome de molestias postprandiales, SMx = síndrome mixto o de solapamiento, SSRD = síndrome de solapamiento ENE+DF

Discusión

Este estudio transversal realizado en 357 pacientes, remitidos a hospitales terciarios para evaluación endoscópica, es uno de los escasos estudios occidentales que evalúan la influencia de diversos factores epidemiológicos, estilo de vida, comorbilidades, ansiedad y depresión en la ERGE, DF y sus respectivos fenotipos y subgrupos (Roma-IV). Dada la escasez de estudios similares al nuestro hemos comparado nuestros datos con investigaciones realizadas sobre amplias poblaciones, generalmente asiáticas, que acuden a un chequeo médico (1,2-6) y con estudios realizados en muestras representativas de población general (7-9), algunas sin evaluación endoscópica (3,8). Además, unos estudios eran retrospectivos (10) y otros transversales (1,2-6,11), siendo muy pocos los que evaluaron los fenotipos de la ERGE (1,2,9,11,12) y, menos aún, los subgrupos de FD según los criterios de Roma IV (7-9).

- Prevalencias.** Las prevalencias apreciadas en nuestro estudio de ERGE y fenotipos difieren notablemente de las apreciadas en poblaciones generales o estudiadas en chequeos médicos, tanto europeas como asiáticas (13-15). Así, en estudios poblacionales, las prevalencias respectivas de ERGE, EE y ENE fueron en Corea: 12%, 8% y 4%; en Japón: 22.7%, 6.8% y 15.9% y en Suecia: 42.6%, 15.5% y 27.1% (1,2,13,16). Sin embargo, en una población similar a la de nuestro estudio se comunicaron prevalencias de ERGE de 65.6%, EE 27% y ENE 38.6% (relación ERGE/ENE = 1.69) (10), valores solo un poco más elevados que los nuestros (55.5%, 22.7%, 32.8%, respectivamente), aunque con idéntica relación ERGE/ENE (tabla 17), lo que podría deberse al carácter retrospectivo del estudio y la ausencia de un cuestionario estandarizado de ERGE. Recientemente, Aziz et al. (8) han comunicado, en un estudio poblacional que incluía tres países, las prevalencias de DF y sus subgrupos SDE, SMP y SMx (según Roma-IV) que fueron 9%, 18%, 61% y 21%, respectivamente. Estas cifras son cercanas a lo comunicado anteriormente por Aro et al. (7) en una muestra poblacional y según los criterios de Roma-III: 16%, 25%, 65% y 10%, respectivamente. En nuestra población los respectivos datos fueron: 49%, 24%, 21% y 55%. Nuestros pacientes, al estar previamente parcialmente investigados, mostraron una elevada prevalencia de DF; sin embargo, las prevalencias en nuestro subgrupo SDE (24%) son muy similares a las comunicadas en estudios poblacionales (18% y 25%, respectivamente) (7,8). Al considerar los subgrupos SMP y SMx, se apreció una clara inversión en los datos recogidos en cada uno de estos subgrupos cuando comparamos los datos de poblaciones generales vs. pacientes de un centro terciario (población general: SMP-

SMx = 61% y 65% - 21% y 10% vs población hospitalaria: SMP-SMx = 21% - 55%). Este predominio del subgrupo SMP en estudios poblacionales vs. SMx en estudios hospitalarios ya ha sido descrito previamente utilizando criterios de Roma-III (7,14,17) y Roma-IV (8), y podría justificarse por una rápida derivación hacia los centros hospitalarios de los pacientes del subgrupo SMx ante la intensidad y cantidad de síntomas (grupo sintomáticamente más complejo al agrupar los síntomas de SDE y SMP) y/o la coexistencia de comorbilidades gastrointestinales, ansiedad y/o depresión) (ver más adelante).

- **Edad**. Los supuestos factores de riesgo para la ERGE son repetidamente referidos (edad >40 años, elevado IMC, alto consumo de alcohol y tabaco), aunque su evidencia en estudios previos no es consistente (3,12,18,19-21). Por otro lado, se conoce muy poco en lo referente a los factores de riesgo en sus diferentes fenotipos. Algo similar se puede comentar en referencia a la DF y sus subgrupos (8,21). Hemos comprobado que la probabilidad de padecer una ENE se reduce un 2.2% por cada año de vida, indicando que es un proceso que afecta más a la edad media-baja de la vida. La edad inferior de los pacientes con ENE vs. EE también ha sido comunicada en varios estudios (2,12,22-24), aunque otros encontraron una distribución bimodal en la ENE (< 40 y \geq 60 años) (1,10), o no observaron diferencias entre ambos grupos (10). En el análisis univariante, solo en la EEs la edad no fue un factor de riesgo asociado, mientras en el multivariante solo la ENE mostró una asociación significativa. De forma similar a lo observado en la ENE, apreciamos que la probabilidad de presentar una DF se reducía un 2.4% por cada año de vida. Aziz et al. (8) encontraron una menor edad media en los pacientes con DF, disminuyendo su frecuencia conforme avanza la edad (18-34 años: 12% de prevalencia, > 65 años: 5% de prevalencia). Similares resultados se comunicaron en un estudio sueco poblacional y transversal (25). Sin embargo, no encontramos que la edad fuera un factor de riesgo asociado con ninguno de los subgrupos de DF, hallazgo también comunicado en el estudio poblacional de Aziz et al. (8). Como en otros estudios, hemos comprobado que edad media de la ENE y DF, procesos con síntomas, sin lesiones y que solapan ampliamente, es significativamente inferior a la de los controles y pacientes con procesos orgánicos esófago-gástricos (2,7,8,12). Esta disminución en la frecuencia de ENE y DF conforme avanza la edad devalúa, en cierto modo, el protagonismo del ácido en su fisiopatología, justificando el escaso/bajo resultado terapéutico a la antisecreción en ambos procesos (26). No obstante, al no haberse realizado pH/impedanciometría de 24 h, ni analizado la relación entre picos de RGE y síntomas (SAP o IS), debemos considerar que

nuestros pacientes con ENE incluyen tanto las “verdaderas” ENE, como pacientes con patología funcional: hipersensibilidad al ácido y pirosis funcional (27). Ello podría sobreestimar los referidos datos de ENE. En todo caso, donde no hay ácido no hay esofagitis, aunque puede haber síntomas sin ácido; y es aquí en donde se encontrarían la ENE y la DF (28).

- **Sexo.** En lo referente al sexo, en la línea a lo comunicado (1,2,4,5,10,11,12,29) pudimos comprobar como la EE afecta más a los varones vs. mujeres. Sin embargo, y solo en lo referente a los síntomas de reflujo, un estudio en USA no apreció diferencias entre varones y mujeres (30); por lo que podríamos considerar que el sexo masculino es un factor de riesgo para la EE, pero solo respecto a las lesiones, no a los síntomas. En estudios con pH-metría de 24 h. se ha comprobado que los varones asintomáticos tienen una mayor exposición al ácido (31), aunque se desconoce si los varones tienen diferente sensibilidad al ácido que las mujeres. En todo caso, podría ser que las mujeres tuvieran mejor estilo de vida o menor masa de células parietales, como se ha comprobado experimentalmente (32). Son escasos los estudios, casi todos realizados en poblaciones asiáticas, que analizan el sexo como factor de riesgo asociado a los fenotipos EE, EEs y EEa. Pudimos comprobar que el sexo masculino fue un factor de riesgo asociado al subgrupo EEa (OR=3.4), hallazgo comunicado en otros estudios (4,5,11,12), aunque Lei et al. (6) lo observaron en la mujer. Este hallazgo podría justificarse por el más elevado umbral al dolor de los varones vs. mujeres (12,33). Las prevalencias comunicadas de EE en poblaciones asiáticas para chequeo médico (4-6,11), en poblaciones generales europeas (13,14) o chinas (15), oscilan entre 6-26.3%; siendo el 40.8-58.0% EEs y el restante 42.0-59.2% EEa (1,4-6,11); valores muy similares a los referidos en nuestra población europea hospitalaria: EE 22.7%, EEs 60.5% y EEa 39.5%. La EEa también definida como “*silente*”, no es un hecho excepcional entre la población general asintomática de EEUU, Europa o Asia, encontrándose entre el 2.0-26.4% de las poblaciones estudiadas (4-6,11,13-15). Este elevado porcentaje de EEa, detectado en estudios sobre poblaciones para chequeos médicos, indica que la prevalencia de ERGE podría estar infravalorada en la población general. Ante las posibles complicaciones que pueden derivarse de la EE, sería interesante detectar esa población asintomática, pero con lesiones. La historia natural de la EEa es poco conocida, aunque un estudio coreano encontró que solo en un 4% de los pacientes con EEa se agravó la esofagitis en un seguimiento de 3 años sin tratamiento antsecretor (34), indicando la escasa importancia pronóstica cuando se detecta una EEa. Sin embargo, nosotros no encontramos diferencias significativas en el grado de esofagitis entre EEs vs EEa (datos no mostrados). Tampoco

encontramos factores de riesgo que pudieran discriminar o detectar la EEa, y aquellos estudios que los encontraron presentaban una gran heterogeneidad (4-6,11,12), posiblemente debida a diferencias poblacionales y metodológicas. Entre los factores de riesgo de la EEa comunicados están el sexo masculino, edad avanzada, consumo de tabaco, bajo IMC, presencia de hernia de hiato y menor infección por *Hp* (4,6). En lo referente a la DF encontramos que el sexo femenino era un factor de riesgo independiente asociado; así, la DF era 3.7 veces más frecuente en las mujeres vs. varones. Como sucedió con la edad, tampoco el sexo fue factor de riesgo independiente asociado a ninguno de los subgrupos de DF, similar a lo referido en estudios poblacionales occidentales (8,25). Este predominio del sexo femenino en la DF se ha comunicado tanto en estudios poblacionales (8,21,25) como realizados en centros terciarios (35), y parece ser una característica común de los trastornos funcionales (36).

- **Obesidad (IMC)**. La obesidad (sobre todo central), el elevado perímetro abdominal y el IMC han sido identificados como factores de riesgo de la ERGE en dos importantes meta-análisis (37,38). La obesidad induce un aumento en la presión intra-abdominal e intra-gástrica, favorece la formación de hernias de hiato y altera la barrera antirreflujo. Además, el exceso de ingesta produce mayor distensión gástrica y aumento en las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (39). Las alteraciones metabólicas de la obesidad inducen en el esófago distal aumentos en la permeabilidad mucosa, incluso con reflujos fisiológicos (40). Más controvertidos son los resultados en la relación IMC y EE (12,20,41). En nuestro estudio multivariante, la existencia de un IMC entre 25-35 Kg/m² fue un factor de riesgo independiente de ENE (OR=2.3). Este dato justificaría la importancia de la ENE en la referida relación ERGE-obesidad, pues representa 2/3 de todas las ERGE. Hay estudios que confirman nuestros resultados (3,24,29), no así otros (1,10). Apreciamos que el IMC fue un factor de riesgo independiente y negativo asociado a la DF, pero no con sus subgrupos. Los pacientes con IMC < 25 Kg/m² tienen 1.96 más probabilidad de presentar una DF vs. IMC ≥ 25 Kg/m². Este bajo IMC podría ir paralelo a la reconocida pérdida de peso en la DF (35), posiblemente por la dificultad para seguir una alimentación normal ante la presencia de dolor epigástrico y saciedad precoz (42). Sin embargo, Aro et al. (25) comunicaron una asociación positiva (OR=1.86) entre IMC ≥ 30 Kg/m² y DF, pero no con sus subgrupos. Son datos opuestos, pero nuestras poblaciones son muy diferentes y nuestros pacientes, con un claro predominio del sintómicamente más complejo SMx (56% de las DF), quizás mostrarán síntomas más invalidantes o anorexígenos. También es de consideración el menor número de pacientes considerados en nuestro estudio.

- **Tabaco**. Entre los factores tóxicos con riesgo de ERGE se han señalado el alcohol y, sobre todo, el tabaco (3,18-20). Como la mayoría estudios (6,12,41,43) no apreciamos que el tabaco fuera un factor de riesgo asociado a EE o ENE. El mecanismo sugerido es que el tabaco favorece el reflujo tras relajar el esfínter esofágico inferior (44). En nuestro estudio tampoco encontramos que fuera un factor de riesgo asociado a la DF o sus subgrupos, de forma similar a lo comunicado en otros amplios estudios realizados en Suecia y EEUU (25,45) o China (35).
- **Alcohol**. Comprobamos que el consumo elevado de alcohol (>20 g/d) fue un importante factor de riesgo asociado independientemente con la presencia de una EE (OR=8.6). Se cree que su acción lesiva se basa en la estimulación de la secreción ácida, descenso en la presión del esfínter esofágico inferior y en la producción de saliva (10). Varios trabajos previos han comunicado datos similares (1,2,29,46); aunque, otros estudios transversales han obtenido resultados poco concluyentes (5,12). Tampoco el alcohol fue un factor de riesgo asociado a la DF o alguno de sus subgrupos, resultado coincidente con el comunicado anteriormente en EEUU, Europa y Asia (25,35,45). Alcohol y tabaco, sobre todo con consumos elevados, pueden producir síntomas dispépticos, aunque las agrupaciones de estos síntomas no cumplirían los actuales criterios de Roma IV para la DF, justificándose así nuestros hallazgos.
- **Fármacos**. Algunos fármacos producen efectos adversos compatibles con síntomas de ERGE o DF; siendo excepcionales los estudios que los analizan como factores de riesgo de ERGE o DF (8,12,41), evaluando un escaso número de fármacos. Nosotros valoramos 10 fármacos de uso frecuente. Los **antagonistas del calcio**, frecuentemente utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, disminuyen la presión del esfínter esofágico inferior, el aclaramiento y la amplitud de las contracciones del esófago; favoreciendo/exacerbando los síntomas de ERGE y el reflujo; además de reducir el vaciamiento gástrico (47,48). En nuestro estudio el consumo de antagonistas del calcio fue un importante factor de riesgo independiente asociado a la EE (OR=9.6); asociación que también ha sido recientemente comunicada por Wang et al. (41). Por otra parte, se han evaluado conjuntamente dos tipos de **inhaladores** utilizados en diversas enfermedades respiratorias; unos contienen corticoides, para los cuales no se han comunicado efectos negativos sobre la fisiología o síntomas de origen esófago-gástrico (48), otros contienen agonistas adrenérgicos β_2 (albuterol/salbutamol) que podrían favorecer el reflujo al reducir la presión de esfínter esofágico inferior (48,49). Nuestro estudio multivariante mostró que el uso de ambos inhaladores solo fue factor de riesgo independiente asociado a la DF. La explicación a este hallazgo podría estar en el registro de un

dato muchas veces difícil de evaluar, la pirosis. Dos síntomas dispépticos, el dolor y ardor epigástricos (definen el subgrupo SDE), son muy difíciles de distinguir de la pirosis, no solo para el paciente sino también para el médico (50).

- **Comorbilidades.** Son muy escasos los estudios que evalúan diferentes comorbilidades como factores de riesgo de ERGE o DF. Aunque no han sido motivo de este estudio, se han descrito asociaciones con síndrome del intestino irritable, dispepsia, úlcera péptica, asma y manifestaciones extra-esofágicas de ERGE (30,52). Aziz et al. (8) observaron una asociación significativa entre los tres subgrupos de DF con el Síndrome del Intestino Irritable y Pirosis Funcional (Roma-IV); es decir, parece que las comorbilidades funcionales se relacionan. En la literatura revisada solo encontramos tres estudios que asociaran la **hipertensión arterial** como factor de riesgo de EE (12,53,54). Sin embargo, el frecuente tratamiento hipotensor con antagonistas del calcio podría actuar como factor de confusión (41). Nosotros no apreciamos una asociación entre hipertensión arterial y ERGE (1,6), ni con la DF y subgrupos. Dentro de las comorbilidades se puede considerar el estudio de la **ansiedad/depresión** como factores de riesgo para ERGE. Estudios fundamentalmente de origen asiático (6,11,16,41) más que occidentales (25,30,43), muestran resultados discordantes, comunicándose asociaciones independientes de ansiedad con EEs (11), depresión con EEa (6), ansiedad y depresión con ENE y EE (16,41), somatización con ERGE (43), y elevada puntuación en el cuestionario SCL-90 (55). La metodología y las poblaciones consideradas son muy variables entre los diferentes estudios, lo que los hace difícilmente comparables. Nosotros no encontramos relación significativa entre la ansiedad/depresión y ERGE o fenotipos. Sin embargo, sí apreciamos que la ansiedad/depresión eran factores de riesgo independientes asociados a la DF (OR=2.3), aunque no con sus subgrupos, lo que podría ser debido al escaso número de pacientes evaluados. Otros estudios observaron que la somatización era un factor de riesgo asociado con SMP y SMx (8) y que la ansiedad – pero no la depresión - era un factor de riesgo asociado con la DF y SMP (25). Este último hallazgo también fue comunicado en un estudio transversal y longitudinal chino, con seguimiento de 1 año (35). En un seguimiento a 10 años, un estudio sueco comunicó que la ansiedad es un importante factor de riesgo asociado a DF (OR=7.6) y SMP (7).
- **Ansiedad.** En nuestro estudio multivariante, al considerar la ansiedad y la depresión como una única variable, no fue posible determinar el peso de cada proceso en el resultado final. Para analizar el peso individual de la ansiedad y depresión comparamos los datos obtenidos en el cuestionario HADS vs. los del grupo control.

De forma similar a lo comunicado en varios estudios (1,16,41,56-61), encontramos que ERGE y ENE presentaban significativamente un mayor grado de ansiedad vs. controles, lo que apoya el peso de la ENE en el resultado global. La ENE presenta síntomas, pero no lesiones, y está más cerca de lo funcional que de lo orgánico (28). En este sentido, un subgrupo no diferenciado de nuestros pacientes con ENE (pacientes con HE y PF) formarían, junto a la DF y el Síndrome del Intestino Irritable, parte de los trastornos funcionales gastrointestinales, procesos muy asociados con la ansiedad (61-63). La escasa respuesta a la antisecreción en muchos pacientes con ENE sugiere el reducido protagonismo del ácido en su fisiopatología, aumentando el de la hipersensibilidad visceral, también muy ligada a la ansiedad (62-64). Por todo ello, el tratamiento de la ansiedad debería considerarse prioritario en los pacientes inicialmente diagnosticados de ENE y posterior pH/impedanciometría de 24 h. negativa (HE y PF) y/o escasa respuesta a la antisecreción (27). Por otra parte, la DF, todos sus subgrupos y SSRD mostraron una relación significativa con la ansiedad. Estos datos están en la línea de lo encontrado en la mayor parte de los estudios, tanto en la DF (25,35,61,65-67) como en SDE (66) y SMP (25,66). Otros estudios y meta-análisis (31,62) demostraron que la ansiedad, pero no la depresión, induce a buscar ayuda médica a los pacientes con trastornos funcionales gastrointestinales. Además, la ansiedad fue significativamente más frecuente en la DF vs. EE apoyando, como en el caso de la ENE, la mayor frecuencia de este trastorno psicológico en la patología funcional (29,61-63,67,69).

- **Depresión.** Ni ERGE, ni sus fenotipos se asociaron significativamente con la presencia de depresión vs. controles. Se han comunicado resultados similares a los apreciados por nosotros (57,58,72,73), aunque otros estudios si encontraron esa asociación (61,74). Jansson et al. (56), en un estudio transversal sobre una amplia serie poblacional, encontraron que los pacientes con ERGE y ansiedad, pero sin depresión, tenían 3.2 veces más probabilidad de presentar síntomas de reflujo, siendo 1.7 veces para aquellos con depresión sin ansiedad y 2.8 veces cuando presentaban conjuntamente ansiedad y depresión; lo que induce a pensar que el mayor riesgo de ERGE depende más de la ansiedad que de la depresión. Además, On et al. (58) sugieren que la aparente relación entre depresión y ERGE encontrada en algunos estudios sea probablemente una consecuencia de trastornos en el sueño. Sí encontramos una clara asociación entre la depresión y DF, SMx y SSRD vs. controles, lo que también ha sido comunicado anteriormente (63,67,75-77); aunque, a veces, solo en relación con el subgrupo SMP (66,76,78). Sin embargo,

otros estudios no encontraron asociación entre depresión y DF o sus subgrupos (25,35,68), siendo necesario unificar poblaciones y los criterios de Roma utilizados para concluir en comparaciones válidas. El grupo belga de Jan Tack comprobó que la depresión, mediada por la somatización, era un importante factor de riesgo para la pérdida de peso y gravedad de los síntomas en la DF (77). Es de interés la secuencia comunicada por Jones et al. (79) en donde, en cerca de la mitad de los pacientes que solicitan evaluación médica, la ansiedad/depresión precedió 4 años el desarrollo de DF y, de forma inversa, la DF precedió el desarrollo de ansiedad/depresión en 1.5 años. Existe una asociación entre DF y ansiedad/depresión, aunque no se sabe si esta asociación refleja una predisposición común, una comorbilidad o una tendencia a buscar ayuda médica. Los estudios poblacionales no apoyan esta última opción, atribuyendo un papel principal a la psicopatología en la etiopatogenia de la DF. Nuestros datos también sugieren una base fisiopatológica común para la ENE y la DF, procesos con una alta prevalencia de alteraciones psicopatológicas. Por ello, como complemento diagnóstico y terapéutico en la ENE y en la DF, consideramos que sería muy aconsejable una evaluación psicológica (HADS) y – en su caso – tratamiento psicológico, como parte del manejo habitual de estos trastornos tan prevalentes y complejos.

Bibliografía

1. **Kim JY**, Kim N, Seo PJ, et al. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:344-54
2. **Minatsuki C**, Yamamichi N, Shimamoto T, Kakimoto H, Takahashi Y, Fujishiro M. Background factors of reflux esophagitis and non-erosive reflux disease: a cross-sectional study of 10,837 subjects in Japan. *PLOS ONE* 2013;8:e69891
3. **Yamamichi N**, Mochizuki S, Asada-Hirayama I, Mikami-Matsuda R, Shimamoto T, Konno-Shimizu M. Lifestyle factors affecting gastroesophageal reflux disease symptoms: a cross-sectional study of healthy 19864 adults using FSSG scores. *BMC Medicine* 2012;10:45. doi: 10.1186/1741-7015-10-45
4. **Wang PC**, Hsu CS, Tseng TC, Hsieh TC, Chen CH, Su WC. Male sex, hiatus hernia, and Helicobacter pylori infection associated with asymptomatic erosive esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:586-91
5. **Wang FW**, Tu MS, Chuang HY, Yu HC, Cheng LC, Hsu PI. Erosive Esophagitis in Asymptomatic Subjects: Risk Factors. *Dig Dis Sci* 2010;55:1320-4
6. **Lei WY**, Yua HC, Wenc SH, Liua TT, Yi CH, Wang CC. Predictive factors of silent reflux in subjects with erosive esophagitis. *Dig Liver Dis* 2015;47:245-9
7. **Aro P**, Talley NJ, Johansson SE, Agréus L, Rokainen J. Anxiety is linked to new-onset dyspepsia in the Swedish population: a 10 year-follow-up study. *Gastroenterology* 2015;148:928-37
8. **Aziz I**, Palsson O, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and association for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:252-62
9. **Talley NJ**, Powell N, Walker MM, Jones MP, Ronkainen J, Forsberg A. Role of smoking in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: three random population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54:32-42. doi:10.1111/apt.16372

10. **Dore MP**, Pesa GM, Bassotti G, Farina MA, Marras G, Graham DY. Risk factors for erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus in Northern Sardinia. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1281-7. doi: 10.1080/00365521.2016.1200137
11. **Lee YC**, Wang HP, Chiu HM, Liao SC, Huang SP, Lai YP, Wu MS, et al. Comparative analysis between psychological and endoscopic profiles in patients with gastroesophageal reflux disease: A prospective study based on screening endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:798-804
12. **Cho JH**, Kim HM, Ko GJ, Woo ML, Moon CM, Kim YJ. Old age and male sex are associated with increased risk of asymptomatic erosive esophagitis: Analysis of data from local health examinations by the Korean National Health Insurance Corporation. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1034-8. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06686.x
13. **Ronkainen J**, Aro P, Storskrubb T, et al. High prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and esophagitis with or without symptoms in the general adult Swedish population: a Kalixanda study report. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:275-85
14. **Zagari RM**, Fuccio L, Wallander MA, et al. Gastro-esophageal reflux symptoms, esophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut* 2008;57:1354-9
15. **Zou D**, He J, Ma X, Chen J, Gong Y, Man X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the systematic investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Scand J Gastroenterol* 2011;46:133-41
16. **Choi JM**, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil* 2018;24:593-602
17. **Vanheel H**, Carbone F, Valvekens L, et al. Pathophysiological abnormalities in functional dyspepsia subgroups according to the Roma III criteria. *Am J Gastroenterol* 2017;112:132-40
18. **Dent J**, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2005;54:710-7
19. **Katz PO**, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2022;117:27-56
20. **Nirwan JS**, Hasan SS, Babar ZU, Conway BR, Ghori MU. Global prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10:5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1
21. **Moshiree B**, Talley NJ. Functional dyspepsia: A critical appraisal of the European consensus from a global perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14216. doi: 10.1111/nmo.14216
22. **Pilotto A**, Franceschi M, Leandro G, Scarcelli C, D'Ambrosio LP, Seripa D, et al. Clinical features of reflux esophagitis in older people: a study of 840 consecutive patients. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1537-42
23. **Johnson DA**, Fennerty MB. Heartburn severity underestimates erosive esophagitis severity in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2004;126: 660-6
24. **El-Serag HB**. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008;78 (Suppl 1):6-10
25. **Aro P**, Talley NJ, Ronkainen J, Storskrubb T, Vieth M, Johansson SE, et al. Anxiety is associated with uninvestigated and functional dyspepsia (Rome III criteria) in a Swedish population-based study. *Gastroenterology* 2009;137:94-100
26. **Pinto-Sanchez MI**, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011194
27. **Aziz Q**, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1368-79
28. **Mittal RK**. Montreal, Rome, and Lyon Consensus: Will they resolve the conundrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2021;161:1776-9
29. **Labenz J**, Jaspersen D, Kulig M, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Risk factors for erosive esophagitis: a multivariate analysis based on the ProGERD study initiative. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1652-6
30. **Locke GR**, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton III LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56
31. **Fass R**, Sampliner RE, Mackel C, McGee D, Rappaport W. Age and gender-related differences in 24-h esophageal pH monitoring of normal subjects. *Dig Dis Sci* 1993;38:1926-8
32. **Adeniyi KO**, Olowookorun MO. Influence of sex on gastric acid secretion and parietal cell mass in the rat. *Acta Physiol Hung* 1989;4:63-7

33. **Arendt-Nielsen L**, Bajaj P, Drewes AM. Visceral pain: gender differences in response to experimental and clinical pain. *Eur J Pain* 2004;8:465-72
34. **Son K JI**, Kim JJ, Park MK, et al. The natural history of asymptomatic reflux esophagitis – a retrospective study from periodic health check-up program. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2004;10:100-4
35. **Yu J**, Liu S, Fang XC, Zhang J, Gao J, Xiao YL, et al. Gastrointestinal symptoms and associated factors in Chinese patients with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2013;19:5357-64
36. **Caballero-Plasencia AM**, Sofos-Kontoyannis S, Valenzuela-Barranco M, Martín-Ruiz JL, Casado-Caballero FJ, López-Mañás JG. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:517-22
37. **Eusebi LH**, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastroesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 2018;67:430-44.
38. **Singh S**, Sharma AN, Murad MH, et al. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1399-1412.e7. doi:10.1016/j.cgh.2013.05.009
39. **de Vries DR**, van Herwaarden MA, Smout AJ, et al. Gastroesophageal pressure gradients in gastroesophageal reflux disease: relations with hiatal hernia, body mass index, and esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1349-54
40. **Blevins CH**, Dierkhising RA, Geno DM, et al. Obesity and GERD impair esophageal epithelial permeability through 2 distinct mechanisms. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30:e13403. doi:10.1111/nmo.13403
41. **Wang R**, Wang J, Hu S. Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. *BMC Gastroenterol* 2021;21:127-36. doi: 10.1186/s12876-021-01717-5
42. **Tack J**, Jones MP, Karamanolis G, Coulie B, Dubois D. Symptom pattern and pathophysiological correlates of weight loss in tertiary-referred functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:29–35,e4-5.
43. **Díaz-Rubio M**, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke III GR, Rodríguez-Artalejo F. Symptoms of gastroesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:95-105
44. **Nozu T**, Komiyama H. Clinical characteristics of asymptomatic esophagitis. *Journal of Gastroenterology* 2008;43:27-31
45. **Talley NJ**, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton 3rd LJ. Smoking, alcohol, and analgesics in dyspepsia and among dyspepsia subgroups: lack of an association in a community. *Gut* 1994;35:619-24
46. **Fujiwara Y**, Arakawa T. Epidemiology and clinical characteristics of GERD in the Japanese population. *J Gastroenterol* 2009;44:518-34
47. **Hughes J**, Lockhart J, Joyce A. Do calcium antagonists contribute to gastro-esophageal reflux disease and concomitant non-cardiac chest pain? *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:83-9
48. **Mungan Z**, Pinarbasi SB. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol* 2017;28 (Suppl 1):S38-43
49. **Lacy BE**, Mathis C, DesBiens J, Liu MC. The effects of nebulized albuterol on esophageal function in asthmatic patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2627-33
50. **Geeraerts A**, Van Houtte B, Clevers E, Geysen H, Vanuytsel T, Tack J, Pauwels A. Gastroesophageal reflux disease-functional dyspepsia overlap: do birds of a feather flock together? *Am J Gastroenterol* 2020;115:1167-82
51. **Pauwels A**, Altan E, Tack J. The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2014;26:581-8
52. **Ruigomez A**, Wallander MA, Johansson S, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease diagnosed in UK general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:751-60
53. **Moki F**, Kusano M, Mizuide M, et al. Association between reflux esophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1069-5
54. **Nam SY**, Choi J, Ryu KH, Kim BC, Kim CG, Nam BH. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on reflux esophagitis and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2153-62. doi:10.1038/ajg.2010.251
55. **Locke GR 3rd**, Weaver AL, Melton LJ 3rd, Talley NJ. Psychosocial factors are linked to functional gastrointestinal disorders: a population based nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:350-7

56. **Jansson C**, Nordenstedt H, Wallander MA, et al. Severe gastro-esophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:683-91
57. **Kessing BF**, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1089-95
58. **On ZX**, Grant J, Shi Z, et al. The association between gastroesophageal reflux disease with sleep quality, depression, and anxiety in a cohort study of Australian men. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32:1170-7
59. **Oh JH**, Kim TS, Choi MG, et al. Relationship between psychological factors and quality of life in subtypes of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 2009;3:259-65
60. **Yang XJ**, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015;21:4302-9
61. **Hartono JL**, Mahadeva S, Goh KL. Anxiety and depression in various functional gastrointestinal disorders: do differences exist?. *J Dig Dis* 2012;13:252-7
62. **Henningsen P**, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2003;65:528-33
63. **Van Oudenhove L**, Levy RN, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-67
64. **Koloski NA**, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut* 2012;61:1284-90
65. **Mak AD**, Wu JC, Chan Y, Chan FK, Sung JJ, Lee S. Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalized anxiety disorder - a community study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:800-10
66. **Fang YJ**, Liou JM, Chen CC, Lee JY, Hsu YC, Chen MJ, ET AL. Distinct aetiopathogenesis in subgroups of functional dyspepsia according to the Rome III criteria. *Gut* 2015;64:1517-28
67. **Hu WH**, Wong WM, Lam CL, et al. Anxiety but not depression determines health care-seeking behavior in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2081-8
68. **Pajala M**, Heikkinen M, Hintikka J. Mental distress in patients with functional or organic dyspepsia: a comparative study with a sample of the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:277-81
69. **Talley NJ**, Phillips SF, Bruce B, Twomey CK, Zinsmeister AR, Melton 3rd LJ. Relation among personality and symptoms in non-ulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;99:327-33
70. **Ronkainen J**, Aro P, Jones M, Walker MM, Agréus L, Andreasson A, Talley NJ. Duodenal eosinophilia and the link to anxiety: A population-based endoscopic study. *Neurogastroenterol Motility* 2021;33:e14109. doi: 10.1111/nmo.14109
71. **Ronkainen J**, Aro P, Walker MM, et al. Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:24-32
72. **Javadi SAHS**, Shafikhani AA. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electron Phisician* 2017;9:5107-12
73. **Núñez-Rodríguez MH**, Miranda SA. Psychological factors in gastroesophageal reflux disease measured by SCL-90-R questionnaire. *Dig Dis Sci* 2008;53:3071-5
74. **Losa M**, Manz SM, Schinler V, Savarino E, Pohl D. Increased sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional esophageal disorders and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14177
75. **Haug TT**, Mykletun A, Dahl AA. Are anxiety and depression related to gastrointestinal symptoms in the general population?. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:294-8
76. **Clauwaert N**, Jones MP, Holvoet L, et al. Associations between gastric sensorimotor function, depression, somatization, and symptom-based subgroups in functional gastroduodenal disorders: are all symptoms equal? *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:1088-e565. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01985.x.
77. **Van Oudenhove L**, Vandenberghe J, Geeraerts B, Vos R, Persoons P, Fischler B, Demyttenaere K, et al. Determinants of symptoms in functional dyspepsia: gastric sensorimotor function, psychosocial factors or somatization?. *Gut* 2008;57:1666-73

78. **Hsu YC**, Liou JM, Chen CC, et al. Psychopathology and personality trait in subgroups of functional dyspepsia based Roma III criteria. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2534-42
79. **Jones MP**, Tack J, Van Oudenhove L, Walker MM, Holtmann G, Koloski NA, et al. Mood and anxiety disorders precede development of functional gastrointestinal disorders in patients but not in the population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1014-20

Resumen y Conclusiones

1. Las diferentes **prevalencias de ERGE** y sus **fenotipos** (EE y ENE) apreciadas en nuestra población de 357 pacientes remitidos para estudio endoscópico en hospitales de 3º nivel fueron:

ERGE: 55.5%, **EE:** 22.7% (**EEs:** 13.7%, **EEa:** 9.0%) y **ENE:** 32.8%

Nuestros valores son muy superiores a los comunicados en Asia, en donde la ERGE tiene una baja prevalencia, y se encuentran entre los comunicados en una población italiana similar a la nuestra y una población general sueca. Cerca del 10% de las ERGE son **EEa**, lo que podría infravalorar la prevalencia real de aquélla en estudios sin endoscopia.

2. Las respectivas **prevalencias de DF** y sus **subgrupos** (SDE, SMP y SMx) según los criterios de Roma IV fueron:

DF: 49.3%, **SDE:** 12.0%, **SMP:** 10.1% y **SMx:** 27.2%

Los valores de prevalencia de DF en nuestra población hospitalaria son clara y lógicamente superiores a los obtenidos en estudios poblacionales, aunque la prevalencia de SDE fue muy similar a la comunicada en dos importantes estudios poblacionales europeos y norteamericanos.

3. Una **menor edad** se relacionó de forma significativa e independiente con la presencia de una **ENE** (reducción en su frecuencia en un 2.2% por año de vida) y la de una **DF** (reducción en su frecuencia del 2.4% por año de vida). Ambos procesos coinciden en que presentan síntomas sin lesión orgánica endoscópica.
4. Respecto al **sexo**, la **EE** y la **EEa** son más frecuentes en los **varones** vs. mujeres (OR = 3.804 y 3.392, respectivamente). Por el contrario, la **DF** fue más frecuente en la **mujer** vs. varón (OR = 0.273; referencia 1 para el varón), lo cual es un hallazgo muy característico de los procesos funcionales.
5. La existencia de un **IMC** entre 25-35 Kg/m² (sobrepeso y obesidad grado I) fue un factor de riesgo independiente para la **ENE** que, al representar los 2/3 de las ERGE, influye definitivamente en la “clásica” relación ERGE-Obesidad. Por el contrario, un IMC < 25Kg/m² vs. IMC ≥ 25 Kg/m² fue un factor de riesgo significativo e independiente para la **DF**, lo que podría estar en relación con una menor ingesta o un *status* anorexígeno ante la existencia de importantes molestias dispépticas. Ello

coincide con que el subgrupo predominante en nuestros pacientes con DF fue el SMx (55% de las DF), con su amplio repertorio sintomático

6. El **alcohol** (> 20 g/d) se relacionó de forma independiente y muy significativa (OR = 8.608) con la presencia de **EE**. Es decir, no solo se relaciona con el desarrollo de síntomas de ERGE; sino que también con la presencia de lesiones esofágicas.
7. Entre los **fármacos** evaluados como factores de riesgo se encuentran los **antagonistas de los canales del calcio**, lo que parece estar en relación con el demostrado efecto adverso de estos fármacos sobre la motilidad esofágica y, sobre todo, sobre la relajación del esfínter esofágico inferior. Los **inhaladores respiratorios** (en especial los agonistas adrenérgicos β_2 : albuterol/salbutamol) se asociaron de forma significativa e independiente con la **DF**.
8. Entre las comorbilidades, el conjunto de **ansiedad y/o depresión** fueron factores de riesgo independientes asociados con la presencia de una **DF** (OR = 2.290), lo que sitúa a este hallazgo en la línea del protagonismo de los trastornos psicológicos en los trastornos funcionales. De forma más precisa se pueden observar estos hallazgos en los dos apartados siguientes:
9. La **ansiedad** fue significativamente más frecuente en los pacientes con **ERGE** y en aquellos con el fenotipo **ENE**. De nuevo, un proceso con síntomas, pero sin lesiones muestra un trastorno psicológico de forma más frecuente vs. controles. En esta línea está el contundente hallazgo de una mayor frecuencia de la ansiedad en la **DF** y todos sus **subgrupos** (SDE, SMP y SMx), así como el **síndrome de solapamiento SSRD**, respecto al grupo control.
10. La **depresión**, al contrario que la ansiedad, no parece relacionarse con la ERGE o sus fenotipos. Sin embargo, respecto al grupo control, si fue significativamente más frecuente en la **DF**, **SMx** y **SSRD**.
11. **Solapamiento ENE y DF**. La ansiedad y la depresión se presentan de una forma importante y frecuente en la DF y subgrupos; sin embargo, solo la ansiedad se relaciona con el fenotipo ENE. Nuestros datos también sugieren una importante base fisiopatológica común para la ENE y la DF. Ambos son procesos con síntomas y sin lesiones endoscópicas que, con mucha frecuencia, se solapan (en nuestro estudio, el 69% de las ENE cumplían los criterios de DF, y el 46% de las DF cumplían los criterios de ENE), que suelen afectar más a pacientes con edades medias-bajas y que muestran una alta prevalencia de trastornos psicopatológicos.