



COLEGIO DE POSGRADO EN EL ÁREA DE LA SALUD

**ERGE Y SU RELACIÓN CON FACTORES ASOCIADOS A
EPISODIOS DE DISNEA SÚBITA NOCTURNA EN ADULTOS**

**TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN INVESTIGACIÓN**

**PRESENTA
DR. GERARDO ALBERTO SOBERANES RIVAS**

**DIRECTOR DE TESIS
M C ELEAZAR MANCILLA HERNANDEZ**

PUEBLA, PUEBLA, AGOSTO 2021

Contenido

Resumen	1
1. Marco teórico	1
1.2 Antecedentes generales	2
1.3 Fisiopatología de ERGE	4
1.4 Fisiopatología de disnea	5
1.5 Antecedentes específicos	7
1.6 Factores de riesgo	8
2. Justificación	10
3. Planteamiento del problema	10
4. Hipótesis	11
4.1 Nula	11
4.2 Alterna	11
5. Objetivos	11
5.1 General	11
5.2 Específico	11
6. Material y método	12
6.1 Tipo de estudio	12
6.2 Diseño del estudio	12
7. Procedimiento del trabajo	12
7.1 Ubicación	12
7.2 Espacio temporal	13
7.3 Estrategia de trabajo	13
8. Muestreo	13
8.1 Población de estudio	13
8.2 Población fuente	13
8.3 Población elegible	14
8.4 Población participante	14
8.5 Criterios de selección	14

9. Tamaño de la muestra	15
10. Variables de medición	15
11. Análisis estadístico	16
Resultados	16
Discusión	19
Conclusiones	20
12. Recursos	20
12.1 Humanos	20
12.2 Materiales	21
12.3 Económicos	21
12.4 Factibilidad	21
13. Aspectos éticos	21
13.1 Abordaje de pacientes	21
13.2 Implicaciones éticas	21
13.3 Financiación	21
13.4 Conflicto de intereses	22
14. Cronograma	22
15. Anexos	23
16. Referencias bibliográficas	26

Resumen.

Los estudios sobre reflujo gastroesofágico es amplia, en su relación con la vía aérea no, esto ha conllevado a tener más interés en la actualidad. El paradigma de este fenómeno fisiopatológico que provoca diferentes manifestaciones clínicas respiratorias había sido rechazado. En la actualidad estudios epidemiológicos muestran la asociación que existe entre ellas con diferentes entidades nosológicas de las vías respiratorias. La evidencia para esta relación se basa en la clínica para demostrar esta asociación. Hace poco tiempo se tuvo acceso a la metodología para determinar la correlación, lo cual es motivo para realizar más investigaciones de este tema, que nos daría pauta para la atención adecuada a este tipo de pacientes, a su padecimiento y sus secuelas.

1. Marco teórico.

1.1 Introducción.

El entendimiento cada vez más amplio de la fisiopatología de la ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico), ha creado perspectivas y expectativas nuevas en su asociación con las enfermedades respiratorias, siendo tres los focos de atención con la vía aérea superior e inferior, por ser una patología multifactorial. El primer foco, es el desarrollo evolutivo único del tracto aero-digestivo humano que predispone a la enfermedad. El segundo foco, es el material que como en el reflujo, que no es solamente ácido o líquido, también es no ácido o gaseoso con presencia adicional de pepsina y sales biliares. El tercer foco, el daño histológico al delicado epitelio respiratorio, con la consecuencia en el desarrollo de manifestaciones clínicas en cascada, relacionadas con sus efectos inflamatorios sobre las vías aéreas altas y bajas.

Como enfermedad unidimensional, se le atribuía alteraciones anatomo-fisiológicas, ahora comprobándose ser multifactorial, se consideran los factores de riesgo como el estrés, los desórdenes alimentarios y alimenticios, consumo de tabaco y/o alcohol, sobre peso, obesidad, entre otros, que han incrementado la consulta de pacientes con manifestaciones de ERGE y

malestar en las vías respiratorias altas, que este malestar va aumentando en frecuencia e intensidad, hasta llegar a la disnea. Las visitas al médico, las alteraciones físicas, emocionales, familiares y los costos económicos se van sumando.

Por todo lo anterior, nos entregamos a la tarea de investigar sobre el tema la ERGE y su relación con factores asociados a episodios de disnea súbita nocturna en adultos, presentando los siguientes resultados.

1.2 Antecedentes generales.

Conceptos.

El consenso de Genval (Bélgica) de 1999 y el consenso de Montreal (Canadá) del 2006, definieron a la ERGE como: "es una condición que se desarrolla cuando el contenido gástrico refluye al esófago, generando síntomas molestos y complicaciones esofágicas y/o extra esofágicas". La condición crónica que resulta del flujo retrogrado de parte del contenido gástrico al esófago y a órganos adyacentes, provocando un espectro variable de signos y síntomas gastroesofágicos y extra-esofágicos, con daño a los tejidos, por ser una entidad clínica con variadas presentaciones. Los síntomas no siempre se correlacionan con los hallazgos endoscópicos^{1,3}, y estos se pueden presentar con diversas combinaciones de manifestaciones: a) síntomas típicos de reflujo (pirosis y/o regurgitación) con evidencia endoscópica de lesión de la mucosa, b) síntomas típicos de reflujo con endoscopia digestiva alta normal, c) sin síntomas típicos de reflujo pero evidencia endoscópica de lesión en la mucosa esofágica, d) síntomas atípicos tales como dispepsia, tos, disnea, asma, etc.^{1,2,3,4,5}. Esta patología es frecuente en la comunidad y en la práctica clínica diaria.

En 1958, Ingelfinger estableció el papel del diafragma, importante en la prevención de la ERGE. Los primeros en demostrar la zona de alta presión entre el esófago y el estómago fueron Fyke y Code, afirmando que los músculos intrínsecos de la porción distal del esófago eran responsables de mantener esta presión. En 1985 se comprobó que el hiato diafragmático tiene un papel en el mecanismo de válvula en la unión esófago-gástrica, los estudios posteriores demostraron de manera convincente, que son dos esfínteres: el del músculo liso

intrínseco del esfínter y el del músculo estriado del hiato diafragmático. En condiciones normales, el EEI (esfínter esofágico inferior) mide aproximadamente 4 cms. de largo, mientras que el diafragma crural que es el que forma el hiato esofágico, tiene alrededor de 2 cms. de largo. Así, una porción del EEI es intraabdominal^{2,4,5,6,7}.

El factor de la motilidad esofágica y una porción del EEI se localiza en el mismo hiato. El extremo distal del esófago es muy vasto en su inervación, pero la localización de sus neuronas difiere del resto del órgano. Dentro del EEI, el plexo mientérico yace en varios planos musculares, en contraste con el cuerpo del esófago, donde los plexos mayores yacen entre las capas musculares longitudinales y circulares. La musculatura intrínseca del esófago puede también contribuir a la barrera antirreflujo. Las fibras oblicuas del estómago se localizan por detrás de la zona de alta presión, pero la función de estas fibras no está muy clara, se considera que pueden ser responsables del mecanismo de válvula de seguridad, considerado importante en la prevención de la ERGE^{5,6,7,8,9}.

Recientemente se establecieron las guías ERGE, las cuales se basaron en la información previa, utilizando el sistema GRADE, para diferenciar los niveles de evidencia. Estas guías son el instrumento para establecer las complicaciones provocadas por el reflujo gástrico al esófago, cavidad oral (faringe, laringe) o vías respiratorias bajas (bronquios y pulmones). Estas guías también nos permiten conocer los diferentes manejos de la ERNE (enfermedad de reflujo gastroesofágico no erosiva), resultado de estudio endoscópico y la ERE (enfermedad de reflujo gastroesofágico con erosiones), resultado del estudio endoscópico^{8,9,10,11}.

Por otro lado, en cuanto a la disnea, también se le conoce como “sensación de ahogo”, “falta de aire”, “angustia para respirar”, “hambre de aire”. La ATS la define como “es una experiencia subjetiva de disconfort al respirar”, siendo esta la que más se adapta a todas las patologías que la producen, debido a que es un síntoma secundario a distintas enfermedades y que consiste en sensaciones cualitativamente distintas, que varían en intensidad. Dicha experiencia deriva de interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos,

sociales y ambientales, que inducen en forma secundaria a la disnea como una respuesta de variado comportamiento, que afecta aproximadamente a un cuarto de la población en general, y que de esta población, la tercera parte son de causa extrapulmonar^{9,10,11,12}.

1.3 Fisiopatología de ERGE.

La ERGE es una enfermedad multifactorial que provoca la relajación transitoria de EEI, y que estos diferentes factores en el modelo actual fisiopatológico interactúan en el tracto digestivo superior. Se incluye al material gástrico ácido, pepsina, sales biliares, enzimas pancreáticas, potencialmente agresores para el esófago, evitando que la barrera antirreflujo de la UGE (unión gastroesofágica), contenga el ascenso del contenido gástrico al esófago, y disminuir la reparación del epitelio esofágico con normalidad, al ser vulnerada esta barrera, se desarrolla la ERGE^{13,14,15,16}.

Barrera antirreflujo. La UGE está constituida por el EEI y la CD (crura diafragmática). La disfunción en su mecánica, llevando a la laxitud y falla del sinergismo del anclaje EEI-CD, el incremento en la distensibilidad como de la presión intraabdominal, existiendo factores de riesgo como estrés, edad y obesidad entre otros. El aumento de la presión intraabdominal, el desarrollo de hernia hiatal, la grasa abdominal metabólicamente activa, pueden predisponer a esófago de Barrett y al adenocarcinoma de esófago, a través de mecanismos independientes que promueven la progresión de la inflamación, de metaplasia a neoplasia, por la alteración de los niveles de adipokinas, citoquinas y quemoquinas^{13,15,16,17,18,19}.

Factores gástricos. El retraso del vaciamiento gástrico, aumenta la presión intragástrica, esto puede detonar la relajación transitoria del EEI. El reflujo ácido se sucede en el periodo postprandial inmediato por el llamado “acid pocket”, es el ácido que se encuentra por arriba del quimo y que provoca la alteración de la barrera antirreflujo^{16,20,21,22,23}.

Trastornos motores del esófago. Estos están presentes aproximadamente en el 30% de los pacientes con ERGE y es la más prevalente. Puede ser un fenómeno primario o secundario a inflamación^{24,25,26}.

Saliva. Su deglución promueve la peristalsis primaria, permite la neutralización del reflujo ácido dada la presencia de bicarbonato. Existen publicaciones reportando que el flujo de saliva está disminuido en pacientes con ERGE^{27,28}.

Reflujo biliar. Este ha sido subestimado, existiendo suficientes evidencias mostrando que su cantidad y calidad pueden ser importantes en la patogénesis de la ERGE, siendo que su concentración en el aspirado de esófago está aumentada en la esofagitis moderada y severa. Los ácidos biliares están en forma conjugada con glicina y taurina en proporción 3:1, son más dañinos(citotóxicos) que los no conjugados^{29,30,31}.

Mecanismos de defensa de la mucosa esofágica. El primero es preepitelial, que es una capa de agua con poca capacidad de buffer, compuesta de bicarbonato de la saliva y bicarbonato secretado por las glándulas de la mucosa. El segundo incluye las proteínas de adhesión epiteliales, que impiden la difusión de hidrógeno y el paso de otras sustancias lumbinales como los ácidos biliares y tripsina. El tercero es post-epitelial y es la neutralización del hidrógeno por el bicarbonato sanguíneo^{26,27,29,32}

Integridad de la mucosa esofágica. Hopwood describió a fines de 1970 por primera vez, que los pacientes con esofagitis tienen DIS (espacios intercelulares dilatados) en las zonas no erosionadas. Actualmente por impedancia basal se comprueba que están disminuidos los valores en comparación con pacientes sanos como controles^{32,33,34,35}.

1.4 Fisiopatología de disnea.

Intervienen diferentes mecanismos en este fenómeno fisiopatológico:

Quimiorreceptores. Son de tipo central y periféricos, intervienen directamente en la generación de disnea. Cuando el impulso central aumenta como consecuencia de una hipoxia o hipercapnia, la intensidad de la disnea aumenta, pero también aumenta el impulso motor a los centros respiratorios, receptores musculares e intrapulmonares. La evidencia sugiere que la hipercapnia puede producir la sensación de la dificultad respiratoria, independientemente de los cambios en la ventilación total³⁶.

Mecanorreceptores. Ubicados en las vías aéreas superiores e inferiores, parénquima pulmonar, caja torácica, responden a estímulos mecánicos como presión, estiramiento y variaciones en la temperatura ocasionados por el flujo aéreo. Su estimulación puede modificar la información aferente transmitida desde el sistema respiratorio hasta el SNC, modulando la ventilación y la sensación de esfuerzo respiratorio³⁷.

Receptores de la vía aérea. Existen los superiores que regulan la deglución, el habla y la protección de la vía aérea. Su estimulación produce cambios en la ventilación y en el patrón respiratorio. La información aferente de estos receptores sigue la vía de los nervios trigémino, glossofaríngeo, hipogloso y vago, llegando a los centros respiratorios. Tales receptores pueden modular la sensación de dificultad respiratoria tanto por modificaciones en la ventilación como por acción directa sobre el SNC^{38,39}.

Receptores pulmonares. La información proveniente de los receptores ubicados en el parénquima pulmonar, es transmitida al SNC a través del nervio vago. Los receptores en el pulmón con función de estiramiento participan en la finalización de la inspiración^{40,41}.

Receptores de la caja torácica. Ubicados en las articulaciones, los tendones y los músculos de la caja torácica, proveen información del movimiento del sistema respiratorio y del estado de los músculos respiratorios. La sensación de dificultad respiratoria ocurre cuando el desplazamiento alcanzado por el sistema respiratorio es menor que el esperado, la disnea parece que es mayor cuando el movimiento de la caja torácica se ve reducido. La falta de adecuación entre el signo eferente de los centros respiratorios y el aferente de la caja

torácica que alcanza el SNC deriva en disnea. Este hecho puede referirse como disociación eferente-aférente^{42,43}.

Músculos respiratorios. La sensación de esfuerzo respiratorio puede medirse con la actividad de un músculo. La sensación de esfuerzo es traducida por pequeñas interneuronas y mediada por mecanismos de retroalimentación colateral alta en el SNC, con destino final en la corteza sensitiva. En el caso de los músculos respiratorios, la tensión desarrollada por el diafragma está en relación con el flujo aéreo y el volumen corriente. La actividad muscular, el esfuerzo, la tensión, el desplazamiento, la resistencia y la debilidad son sólo algunas de las sensaciones que se pueden percibir^{44,45}.

1.5 Antecedentes específicos.

Prevalencia.

La ERGE en países occidentales tiene una prevalencia del 10 al 20 % de las consultas de atención médica primaria, aproximadamente el 4% en atención médica de segundo nivel. Existen pocos, pero muy interesantes estudios sobre la relación entre el reflujo gastroesofágico nocturno, la calidad del sueño y el efecto en la función respiratoria. En dos de estos estudios se confirma que los trastornos del sueño son importantes y frecuentes en pacientes con ERGE^{10,11,12}.

En primer lugar, Cadiot et al, en un estudio incluyeron a más de 30.000 pacientes en atención primaria con alteraciones del sueño, siendo el 62% los que manifestaron episodios del despertar brusco y su relación de signos y síntomas de reflujo gastroesofágico o regurgitación. Las alteraciones del sueño disminuyeron notablemente con tratamiento con IBP (inhibidores de la bomba de protones). Chey et al, por su parte, evaluaron la presencia de síntomas nocturnos con alteraciones del sueño y rendimiento laboral en 617 pacientes con ERGE, más del 80% presentaban síntomas nocturnos al menos una vez al mes, alrededor del 25% calificaba sus síntomas nocturnos como moderados a importantes, aproximadamente el 50% de los pacientes refirió despertar por síntomas nocturnos de reflujo y dificultad para volver a dormir, al menos una vez al mes. La capacidad laboral en los pacientes con síntomas

nocturnos más importantes y relacionados con alteración del sueño, fue medida al aplicar el cuestionario WPAI (Work Productivity and Activity Impairment), con resultados de menguar la productividad^{10,11,12,13}.

Respecto a los trastornos en la función de la vía respiratoria, Salvador et al, monitorizaron simultáneamente la saturación de O₂ y la aparición de episodios de reflujo gastroesofágico, mediante impedanciometría en 8 pacientes con síntomas respiratorios de tos o sibilancias y 3 controles con síntomas típicos de ERGE. La observación más importante, es la correlación entre los episodios de reflujo proximal y los episodios de desaturación en los pacientes con síntomas respiratorios (76%), muy superior a la de los controles. La monitorización de la saturación de O₂, la impedanciometría y pH esofágico, muestra la existencia de un mecanismo fisiopatológico que relacionaría los episodios de reflujo con los síntomas respiratorios y de confirmarse, podría ser útil para el diagnóstico de los pacientes con dichos síntomas^{14,15}.

La ERGE es un trastorno gastrointestinal muy frecuente, se puede presentar desde los recién nacidos. En México, en la población adulta que es motivo de este estudio, se tiende a minimizar su presencia, se estima que el 40% tiene pirosis al menos una ocasión al mes, el 20% una ocasión a la semana y el 7% diariamente. La mayoría consume en algún momento medicamentos que inhiben la secreción gástrica de ácido, por lo que el impacto socioeconómico de esta enfermedad es elevado, además de ser negativo en la calidad de vida^{9,10}.

1.6 Factores de riesgo.

Los factores de riesgo asociados a ERGE han sido motivo de múltiples estudios, cuyos resultados puede resumirse como sigue: Factores predisponentes y factores de riesgo del RGE, como trastorno sensorio motor asociado con alteración de los mecanismos normales contra el reflujo, con alteraciones de la fisiología normal, muy raramente el exceso de secreción de ácido gástrico.

Alimentación y estilo de vida. En los individuos que aumentan de peso o con obesidad⁴⁶, por su alto IMC (índice de masa corporal), se asocia con un mayor riesgo de ERGE^{46,47,48}. De la alimentación, el alto consumo de grasa en la dieta, está relacionado con mayor riesgo para RGE y esofagitis erosiva^{47,48,49}. Las bebidas carbonatadas son un factor de riesgo para la provocación de acidez estomacal durante el sueño, así como las comidas abundantes^{48,49,50}. El papel del café como factor de riesgo para ERGE no está claro, aunque este puede aumentar la acidez estomacal en algunos pacientes, pero se desconoce el mecanismo y podría deberse a la cafeína en lugar del café per se. La dieta grasa, las golosinas, la cebolla cruda, las especias, los cítricos, se asocian a una causa débil^{48,49,50}. El de consumo de alcohol como factor de riesgo así como el café, no está claro, esto se relacionaría solamente por las cantidades^{50,51,52}. El papel del tabaquismo como factor de riesgo tampoco es claro, aunque al igual que el alcohol, se asocia con un mayor riesgo de malignidad^{52,53,54}.

Medicamentos. Ciertos medicamentos pueden detonar la ERGE, como los tratamientos de las comorbilidades con antagonistas de los canales del calcio, antiinflamatorios o desinflamatorios no esteroideos (AINES), anticolinérgicos^{53,54,55}. Algunos medicamentos con bisfosfonatos para resorción ósea, antibióticos, suplementos de potasio, antimicóticos, pueden dañar la parte alta del tracto gastrointestinal y exacerbar los síntomas de reflujo o la lesión inducida por el reflujo^{53,54,55}.

Comorbilidades. El sobrepeso y la obesidad, la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y apnea del sueño. La ERGE coexiste con frecuencia con otros síndromes gastrointestinales como el síndrome del intestino irritable^{56,57,58,59}.

El ejercicio físico. Se considera un factor de riesgo débil para ERGE, puede producir un aumento de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior. Parece que dormir sobre el lado izquierdo provoca un menor número de episodios de reflujo en aquellos pacientes que tienen síntomas nocturnos^{60,61,62}.

2. Justificación.

El detectar factores asociados a ERGE como provocadores de disnea súbita nocturna, permitirá tomar las decisiones pertinentes que reduzcan su presencia, lo que consentirá la disminución o ausencia de la disnea súbita nocturna en estos pacientes.

3. Planteamiento del problema.

El aumento de la población adulta con episodios de disnea súbita nocturna y antecedentes clínicos conocidos o desconocidos de ERGE y factores asociados, que al ir a dormir “sufren” por ser el tiempo de la presentación de las crisis más intensas, iniciando con accesos de tos, que van aumentando en frecuencia e intensidad, hasta provocar el laringoespasma y la angustiada interrupción de la respiración y el sueño, repercutiendo en su tranquilidad, afectando las horas de descanso y por consecuencia su vida diaria.

La incidencia y prevalencia son altas, el ritmo de vida con estrés, desórdenes alimentarios y alimenticios, el trastorno emocional ante la angustia de no poder dormir tranquilamente, además a la economía, con visitas a médico(s), el uso de medicamentos sin tener resultados de cura o control de su padecimiento. En la vida familiar, que viven esos momentos de angustia que alteran la convivencia, ya que el enfermo se le nota aislado, nervioso, agresivo y angustiado. Por ello es importante identificar todos aquellos factores que se asocian con la presencia o el incremento de la disnea súbita en estos pacientes, valorando las oportunidades de reducirlos y considerar las medidas de prevención.

La pregunta del estudio.

¿Cuáles son los factores de riesgo para la precipitación de disnea súbita nocturna en pacientes con ERGE?.

4. Hipótesis.

4.1 Nula.

(H₀): En la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el sexo, la edad, el tratamiento inadecuado, los hábitos de alimentación, el estrés, la obesidad, el tabaquismo, la ingesta de alcohol étílico no son factores de riesgo para los episodios de disnea súbita.

4.2 Alterna.

(H₁): En la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el sexo, la edad, tratamiento inadecuado, los hábitos de alimentación, el estrés, la obesidad, el tabaquismo y la ingesta de alcohol étílico son factores de riesgo para los episodios de disnea súbita.

5. Objetivos.

5.1 General.

Determinar si existe asociación entre ERGE y el sexo, la edad, el tratamiento inadecuado, hábitos de alimentación, el estrés, la obesidad, el tabaquismo y la ingesta de alcohol étílico con disnea súbita nocturna.

5.2 Específicos.

- 1) Determinar la asociación entre disnea súbita nocturna, el sexo y ERGE.
- 2) Determinar la relación entre disnea súbita nocturna, la edad y ERGE.
- 3) Determinar la asociación entre disnea súbita nocturna con tratamiento inadecuado de ERGE.
- 4) Determinar la relación entre la disnea súbita nocturna y alimentos que se asocian con ERGE.
- 5) Determinar la asociación entre disnea súbita nocturna con estrés como detonador de ERGE.

- 6) Determinar la relación entre disnea súbita nocturna con sobrepeso y ERGE.
- 7) Determinar la asociación entre disnea súbita nocturna con obesidad y ERGE.
- 8) Determinar la relación entre disnea súbita nocturna con el tabaquismo y ERGE.
- 9) Determinar la asociación entre disnea súbita nocturna y la ingesta de alcohol etílico como provocador de ERGE.

6. Material y método.

6.1 Tipo de estudio.

Casos y controles. Analítico, observacional, transversal, retrospectivo, comparativo.

6.2 Diseño del estudio.

Objetivo: analítico, observacional.

Maniobra: no aplica.

Asignación de la maniobra: no aplica.

Temporalidad: transversal.

Direccionalidad: retrospectivo.

Obtención de la información: prolectivo, retrolectivo.

Ceguedad de la aplicación: abierta.

Ceguedad en la evaluación: abierta.

Ubicación del estudio: unicéntrico.

Tipo de población: homodémica.

7. Procedimiento del trabajo.

7.1 Ubicación.

Pachuca de Soto, Hidalgo.

Consulta privada.

7.2 Espacio temporal.

Del 05 de mayo del 2019 al 15 de mayo del 2020.

7.3 Estrategia de trabajo.

Se invitó a pacientes con datos de reflujo gastroesofágico a participar en el estudio, los que aceptaron firmaron el consentimiento informado, contestaron un cuestionario para el diagnóstico de ERGE, con base en los resultados se distribuyeron en dos grupos, uno con puntaje para ERGE e integrar el grupo casos y otro sin puntaje para el mismo diagnóstico, para el grupo controles.

Al azar, se seleccionaron 30 pacientes de cada grupo para aplicarles el cuestionario piloto de diagnóstico de ERGE, y se realizó su validación en nuestra población. Se agregó un cuestionario ad-hoc para factores de riesgo, como probables inductores de disnea súbita y se aplicó a todos los integrantes del estudio. En el análisis de los datos, se observaron los resultados de la relación de reflujo gastroesofágico y factores asociados para disnea súbita, con las variables del estudio.

8. Muestreo.

8.1 Población de estudio.

Pacientes con diagnóstico de ERGE y disnea súbita nocturna y a pacientes con ERGE sin disnea súbita nocturna, como controles, fuente del estudio que ayudarán a fundamentar los factores de riesgo.

8.2 Población fuente.

Pacientes de la consulta privada.

8.3 Población elegible.

Pacientes con diagnóstico de ERGE y pacientes con diagnóstico de ERGE y disnea súbita nocturna.

8.4 Población participante.

198 pacientes.

8.5 Criterios de selección.

De inclusión:

- a) Que acepten participar.
- b) Ambos sexos.
- c) Edad entre los 18 y 95 años de edad.
- d) Pacientes con diagnóstico de ERGE.
- e) Pacientes sin episodios de disnea súbita nocturna(controles).
- f) Pacientes con episodios de disnea súbita nocturna(casos).
- g) Que contesten cuestionario de factores de riesgo.

De exclusión:

- a) Aquellos que cursen con padecimiento(s) crónico(s) de vías respiratorias.
- b) Pacientes con enfermedades cognitivas.

De eliminación:

- a) Cuestionario(s) incompleto(s)
- b) Sin posibilidades de darle seguimiento al tratamiento.
- c) Los que abandonan el tratamiento.
- d) No asistir a las consultas de control.

9. Tamaño de la muestra.

184 pacientes

10. Variables de medición.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valores asignados	Escala de medición	Instrumento de medición
ERGE	Dependiente Cualitativa	Es la condición que se desarrolla cuando el contenido del estómago refluye al esófago y causa síntomas molestos y/o complicaciones. Es la enfermedad esofágica más frecuente y la condición clínica más común del aparato digestivo	Cuestionario para diagnóstico de ERGE	Si No	Dicotómica	Cuestionario para diagnóstico de ERGE
Disnea súbita nocturna	Dependiente Cualitativa	Del griego <i>dýspnoia</i> y del latín <i>dyspnoea</i> , que derivó en nuestro idioma en disnea. Trastorno o dificultad para respirar. Sensación subjetiva de dificultad en la respiración, que engloba sensaciones cualitativamente diferentes y de intensidad variable. Su origen es multifactorial	Cuestionario para la evaluación de factores de riesgo para la precipitación de disnea súbita nocturna en pacientes con ERGE	Si No	Dicotómica	Cuestionario para factores de riesgo
Edad	Independiente Cuantitativa	Del Latín <i>aetas</i> . Tiempo que ha transcurrido en una persona desde su nacimiento hasta una fecha determinada	Años de vida que tiene	Número de años	Numérica	Cuestionario
Género	Independiente Cualitativa	Condición de una persona que lo difiere entre masculino o femenino.	Indica si es hombre o mujer.	Hombre Mujer	Dicotómica	Cuestionario
Estrés	Independiente Cualitativa	Conjunto de reacciones fisiológicas que preparan a una persona para la acción(OMS)	En qué estado emocional lleva acabo su vida diaria, con la familia, laboral, social, que se manifiesta como preocupación o angustia	Si No	Dicotómica	Cuestionario para factores de riesgo
Estado nutricional	Independiente Cuantitativa	Es la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tiene lugar tras el ingreso de nutrientes.	IMC de la persona (Kgs. de peso/ estatura en metros ² .	Peso normal: IMC en rango de 18.5-24.9 Sobrepeso: IMC en rango de 25.0-29.9 Obesidad: IMC en rango por arriba de 30	Ordinal	Cuestionario, cálculo de IMC
Hábitos alimentarios	Independiente Cualitativa	Conjunto de acciones con horarios y calidad de los alimentos que se consumen por día y que forman parte del estilo de vida	Número de comidas por día, cantidad y tipo de alimentos.	Si No	Dicotómica	Cuestionario para factores de riesgo

Tabaquismo	Independiente Cualitativa	Enfermedad adictiva, crónica y recurrente que evoluciona con recaídas	Hábito, frecuencia y cantidad de cigarrillos que consume	Si No	Dicotómica	Cuestionario para factores de riesgo
Ingesta de alcohol	Independiente Cualitativa	Consumo de bebidas alcohólicas	Hábito, frecuencia y cantidad de bebidas alcohólicas que consume	Si No	Dicotómica	Cuestionario para factores de riesgo
Tratamiento inadecuado de ERGE	Independiente Cualitativa	Administración y/o uso inadecuado de un tratamiento	Pregunta: ¿Toma su tratamiento en la forma indicada por su médico?	Si No	Dicotómica	Cuestionario para factores de riesgo

11. Análisis estadístico.

Estadística descriptiva: promedios, porcentajes, desviación estándar.

Estadística inferencial: regresión logística binaria, chi cuadrado.

La información se procesó por Excel, Programa IBM SPSS versión 23.

Se empleó la tabla de 2x2 para obtener el Odds Ratio (OR) y para las pruebas intraobservador e interobservador, prueba de Kappa y alfa de Cronbach, esto se empleó para validación de criterio con sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, Exactitud.

Resultados.

En la investigación se incluyeron el total de 198 personas, 116 mujeres y 82 hombres, con rango de edad de los 19 a los 95 años de edad. Cuadro 1.

Cuadro 1. Distribución por grupos.

			ERGE SIN DISNEA SÚBITA NOCTURNA	ERGE CON DISNEA SÚBITA NOCTURNA
		NÚMERO DE PACIENTES	FRECUENCIA	FRECUENCIA
EDAD	19-39	60	Total 95	Total 103
	40-60	81		
	61-81	30		
	82-95	27		
SEXO	FEMENINO	116	57	59
	MASCULINO	82	36	46

El cuestionario para diagnóstico de ERGE consta de 8 variables, se empleó en el grupo piloto para su validación, y posteriormente se aplicó a todos los pacientes. El cuestionario de factores de riesgo para ERGE y disnea súbita nocturna con 13 variables, se destinó a todos los pacientes. Los resultados del cuestionario para diagnóstico de ERGE se muestra en la tabla de contingencia de 2x2, de la cual mediante coeficiente de Kappa se valoró la concordancia intraobservador que se aprecia en el cuadro 2 para cada uno de los ítems.

La prueba de concordancia interobservador 0.72, la prueba de homogeneidad alfa de Cronbach, resultó en 0.76, la cual es buena homogeneidad. En la validez de criterio, se utilizó como estándar de oro la endoscopia con biopsia, con lo que se obtuvo sensibilidad, especificidad y exactitud, en los resultados aplicando el cuestionario diagnóstico de ERGE.

Cuadro 2. Prueba de concordancia intraobservador coeficiente de Kappa de Cohen.

Pregunta	1	2	3	4	5	6	7	8
Coeficiente de Kappa	0.76	0.72	0.53	0.83	0.77	0.77	0.83	0.83

Prueba de homogeneidad.

alfa Cronbach = 0.76

Para la validez de criterio, se apreció buena sensibilidad y especificidad, el VPP y el VPN, así como la exactitud, lo que hizo factible el uso del cuestionario de diagnóstico de ERGE en esta población. Cuadro 3.

Cuadro 3. Validez de criterio de 30 pacientes.

	ENFERMOS	SANOS
SI ERGE	13 a	2 b
NO ERGE	3 c	12 d

$$\text{Sensibilidad (Se)} = a / (a + c) = 13 / (13 + 3) = 13 / 16 = 0.81$$

$$\text{Especificidad (Es)} = d / (b + d) = 12 / (2 + 12) = 12 / 14 = 0.85$$

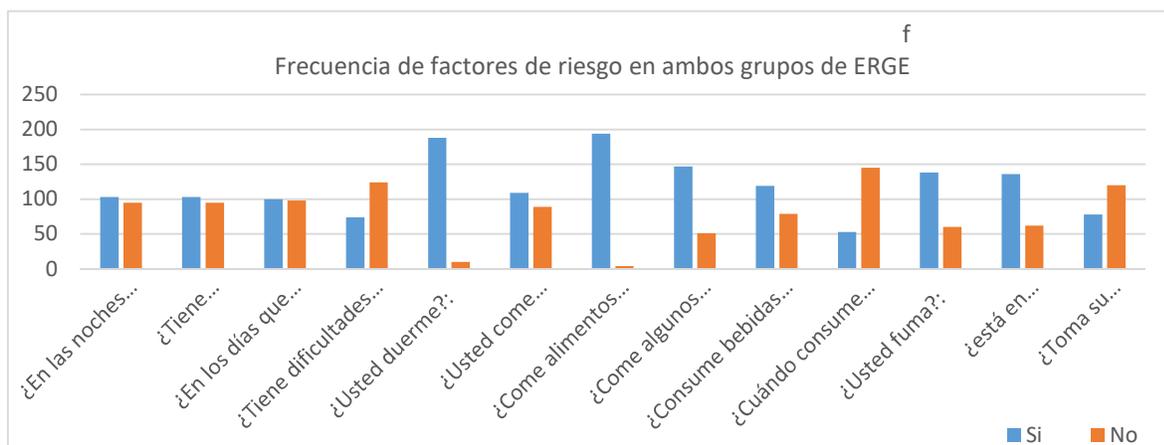
$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = a / (a + b) = 13 / (13 + 2) = 13 / 15 = 0.86$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = d / (c + d) = 12 / (3 + 12) = 12 / 15 = 0.8$$

$$\text{Exactitud } (a+d)/(a+b+c+d) = (13+12)/(13+2+3+12) = 25/30 = 0.83$$

A las preguntas de comer alimentos picantes, el dormir con varias almohadas, el consumir alimentos o golosinas entre comidas, fueron las constantes afirmativas más frecuentes, seguidas por fumar, consumir bebidas alcohólicas y el estar en tratamiento para reflujo gastroesofágico. Gráfico 1

Gráfico 1.



Evaluando el análisis de todos los potenciales factores de riesgo investigados en relación con ERGE y disnea súbita nocturna, la diferencia estadística se muestra en el estrés: “preocupaciones en casa y en el trabajo o en la escuela”, como factor de riesgo con significancia estadística. Cuadro 4,

Cuadro 4. Regresión logística binaria múltiple.

FACTORES DE RIESGO EN ERGE CON DISNEA SUBITA NOCTURNA					
	B	Sig.	Exp(B)	95% C I para EXP(B)	
				Inferior	Superior
PREOCUPACIONES EN CASA	1.436	0.008	4.206	1.453	12.172
PREOCUPACIONES EN EL TRABAJO O EN LA ESCUELA	1.272	0.008	3.569	1.386	9.188
ESTRÉS CON REFLUJO	-.024	.945	.976	.489	1.949
DIFICULTA PARA DORMIR	.298	.381	1.347	.692	2.621
DUERME ALMOHADA	1.408	.071	.245	.053	1.130
COME MUCHO	.231	.499	1.259	.645	2.457
ALIMENTOS PICANTES	.012	.974	1.012	.487	2.106

ALIMENTOS PICANTES	-.186	.693	.830	.329	2.094
COME GOLOSINAS	.014	.967	1.015	.515	2.000
CONSUME ALCOHOL	-.170	.631	.844	.423	1.685
FUMA	.075	.847	1.078	.503	2.310
TRATAM. PARA REFLUJO	-.939	.119	.391	.120	1.273
TRATAM. REGULAR	20.510	1.000	.000	.000	.
CONSTANTE	.567	.486	1.764		

Discusión.

El desplazamiento del contenido gástrico a través del esófago hasta la vía aérea superior y en ocasiones hasta la inferior, puede conducir a diferentes entidades nosológicas, entre ellas la disnea súbita. En países del primer mundo se utilizan varias técnicas para detección de Reflujo Gastroesofágico y su relación con la vía aérea como, la determinación de pepsina en secreciones respiratorias, la activación de reflejos neuronales esófago-bronquiales, siendo un terreno muy prometedor para la investigación.

La validación del cuestionario diagnóstico para ERGE y el de factores de riesgo para ERGE y disnea, en nuestra población estudiada, nos dio la confiabilidad necesaria para su aplicación y la utilidad que nos brindó.

Al procesamiento de los datos y con los resultados obtenidos, se compararon con la bibliografía referida que fue base para nuestro estudio, siendo en su mayoría de EUA, Europa y Japón, en América de Chile y México, encontrando escasos trabajos. En el análisis multivariado, coincidiendo con las diferentes referencias reportadas, es el estrés analizado como preocupaciones en casa y en el trabajo fue causa significativa para ERGE como factores de riesgo asociados trastornos en la función de la vía respiratoria superior y con disnea súbita nocturna^{36,37,42,43}, con una $p < 0.008$, Exp B - OR de 4.206 para preocupaciones en casa y para preocupaciones en el trabajo también se obtuvo $p < 0.008$ con OR de 3.569.

Los pacientes con dificultad para dormir⁴⁹, comer mucho, consumir alimentos picantes, comer golosinas o entre comidas^{53,54} y fumar⁵³, con Exp B-OR>1, $p>0.05$ con IC del 95%, sin diferencia significativa, se pueden considerar como factores que tienen tendencia a ser riesgo, pero debido a que no alcanzan significancia estadística en el trabajo no se consideran factores de riesgo para ERGE, con disnea súbita^{53,54}. El uso o no de almohada(s), consumir alcohol^{50,51}, café^{50,51}, tratamiento irregular contra reflujo^{35,56}, son factores predisponentes para ERGE^{38,39,44}, pero no para disnea súbita nocturna, en nuestro trabajo, con una $p>0.05$ lo cual coincide con las referencias internacionales y nacionales.

En el desarrollo de esta investigación, nos enfrentamos con las dificultades de la pandemia por COVID19, que modificó nuestro ritmo de la cotidianidad, y los tiempos programados se modificaron, el confinamiento obligado retrasó por varios meses la aplicación de los cuestionarios, realizándolos vía telefónica, correo electrónico, por medio de familiares, siendo lenta la recepción de la información. Al tenerla completa realizamos el análisis correspondiente.

Conclusiones.

El Reflujo Gastroesofágico es una patología multifactorial ampliamente estudiada, sus efectos en la vía aérea no. En este estudio encontramos factores de riesgo de la ERGE para disnea súbita nocturna a el estrés investigado como preocupaciones en casa y preocupaciones en el trabajo, con OR de 4.2 y 3.5 respectivamente y significancia estadística $p<0.05$ para ser considerado factor de riesgo. La dificultad para dormir en las noches y el comer mucho resultaron con OR>1 pero sin alcanzar significancia estadística por lo que en este trabajo solo los podemos considerar como tendencia a ser factores de riesgo.

12. Recursos.

12.1 Humanos.

1 médico investigador.

1 médico investigador asesor.

3 asistentes.

12.2 Materiales.

Consultorio médico.

Documentados digitales: expedientes, bibliografía.

Documentados en físico: consentimiento informado, cuestionarios.

Estudios paraclínicos de laboratorio, endoscopías, citopatológicos.

12.3 Económicos.

Los propios del investigador y de los pacientes.

12.4 Factibilidad.

Es posible realizar el estudio de investigación, ya que se cuenta con los recursos humanos y materiales para cumplir los objetivos.

13. Aspectos éticos.

13.1 Abordaje de pacientes.

Se invitó a participar a todos los pacientes adultos con diagnóstico probable de ERGE, los que aceptaron ser incluidos, firmaron el consentimiento informado, con conocimiento detallado del procedimiento y respuestas a sus cuestionamientos.

13.2 Implicaciones éticas.

Los participantes lo han hecho por decisión voluntaria, con el conocimiento verdadero de la intención del investigador, que les ha informado de los detalles del uso de los datos y de los resultados de las respuestas de los cuestionarios que contestaron, con preguntas de fácil comprensión y que no comprometen su estado emocional, no hubo ninguna maniobra, por lo que es exclusivamente observacional y comparativo.

13.3 Financiación.

Recursos propios del investigador.

13.4 Conflicto de intereses.

Ninguno.

14. Cronograma.

ACTIVIDAD	Ene. 2019	Feb. 2019	Mar. 2019	Abr. 2019	May 2019	Jun. 2019	Jul. 2019	Ago. 2019	Sep. 2019	Oct. 2019	Nov. 2019	Dic. 2019
Preparación del protocolo	X	X	X	X	X	X						
Registro de pacientes					X	X	X	X	X	X	X	X
Aplicación de cuestionarios									X	X	X	X

ACTIVIDAD	Ene. 2020	Feb. 2020	Mar. 2020	Abr. 2020	May 2020	Jun. 2020	Jul. 2020	Ago. 2020	Sep. 2020	Oct. 2020	Nov. 2020	Dic. 2020
Registro de pacientes	X	X	X	X	X							
Aplicación de cuestionarios	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Revisión de tesis		X		X		X		X		X		X

ACTIVIDAD	Ene. 2021	Feb. 2021	Mar. 2021	Abr. 2021	May 2021	Jun. 2021	Jul. 2021	Ago. 2021	Sep. 2021	Oct. 2021	Nov. 2021	Dic. 2021
Revisión de tesis	X	X	X	X	X	X	X					
Análisis de datos	X	X	X									
Presentación de resultados	X	X	X	X								
Conclusiones					X	X	X					

15. ANEXOS.

Consentimiento Informado para participantes en estudio de investigación

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes en esta investigación con una clara explicación de la naturaleza de la misma, así como de su rol en ella como participantes.

La presente investigación es conducida por el Dr. Gerardo Alberto Soberanes Rivas, estudiante en la Maestría en Investigación Clínica, en el Colegio de Posgrado en el Área de la Salud, incorporado a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. La meta de este estudio es: “Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico y su relación con factores asociados a episodios de disnea súbita nocturna”.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder una encuesta. Esto será aproximadamente 20 minutos de su tiempo.

Su participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información obtenida será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario serán codificadas y anónimas.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él y si alguna de estas le incomoda, coméntelo al investigador. Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en forma alguna.

Desde ya le agradecemos su participación.

Acepto participar voluntariamente en esta investigación, conducida por el Dr. Gerardo Alberto Soberanes Rivas. He sido informado(a) que es un estudio de observación, analizar y comparar los datos de presentación y evolución de mi padecimiento, utilizando medicamentos ya comprobados para su control.

Me han indicado también que tendré que responder un cuestionario lo cual tomará aproximadamente 20 minutos.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial, y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento, que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De tener preguntas sobre mi participación en este estudio, puedo contactar al Dr. Gerardo Alberto Soberanes Rivas al teléfono 771 714 4798, 771 713 6129, 771 712 2433 o asistir a su consultorio.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando este haya concluido.

Nombre y firma del participante: _____

Nombre y firma del testigo y la relación con el paciente: _____

Fecha: _____

Cuestionario para diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastro Esofágico.

Nombre(siglas): _____. Sexo: _____. Edad en años: _____.
Peso en kilogramos: _____. Estatura en metro y centímetros: _____. IMC _____.
Lugar de origen: _____.
Escolaridad: _____. Ocupación: _____.

1. ¿Ha tenido dolor en el abdomen superior como: ardor(quemazón) de estómago, eructos-
regurgitación o sensación de hinchazón?:
todo el tiempo la mayor parte del tiempo a veces pocas veces nunca
2. ¿Ha tenido molestias en la zona del pecho como sensación de nudo, ardor o atasco?
todo el tiempo la mayor parte del tiempo a veces pocas veces nunca
3. ¿Ha tenido que limitar una comida normal o la elección de la comida o la bebida debido a sus
problemas digestivos?:
todo el tiempo la mayor parte del tiempo a veces pocas veces nunca
4. ¿Ha experimentado una sensación de ardor creciente que asciende por detrás del esternón (quemazón)?:
todo el tiempo la mayor parte del tiempo a veces pocas veces nunca
5. ¿Durante la última semana, ¿se han visto afectadas sus actividades diarias normales por ardor de estómago
o ardor detrás del esternón?:
no si
6. En caso afirmativo, ¿cuántos días de la última semana se han visto afectados?:
_____ días.
7. En la última semana, ¿se ha visto afectado(a) su sueño por ardor de estómago o ardor detrás
del esternón?:
no si
8. En caso afirmativo, ¿cuántas noches de la última semana se han visto afectadas?:
_____ noches.

Gastrointestinal Short Form Questionnaire (GSFQ), 2003

Calificación: 0 nunca, 1 pocas veces, 2 a veces, 3 la mayor parte del tiempo, 4 todo el tiempo.

Ítems: siete para la frecuencia de aparición de varios síntomas, en la interferencia con la actividad y el sueño se han afectados por los síntomas, uno para la dieta habitual que provoca los síntomas. Los ítems se puntúan usando una escala Lickert (0 nunca, 4 todo el tiempo). Se obtiene así una puntuación con un mínimo de 0 (ausencia de reflujo) y un máximo de 30 puntos (afectación máxima por síntomas de reflujo).

Cuestionario para evaluación de factores de riesgo para la precipitación de disnea súbita nocturna en pacientes con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.

Nombre(siglas): _____ . Sexo: _____ . Edad en años: _____ .
Peso en kilogramos: _____ . Estatura en metro y centímetros: _____ . IMC _____ .
Lugar de origen: _____ .
Escolaridad: _____ . Ocupación: _____ .

1. ¿En las noches presenta reflujo, sensación de ahogo y falta de aire repentinamente?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
2. ¿Tiene preocupaciones en casa?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
3. ¿Tiene preocupaciones en el trabajo o la escuela?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
4. ¿En los días que está preocupado(a), se le presenta el reflujo, la sensación de ahogo y falta de aire repentinamente?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
5. ¿Tiene dificultades para dormir en la noche?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
6. ¿Usted duerme?:
Sin almohada 1 almohada 2 almohadas 3 almohadas
7. ¿Usted come mucho?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
8. ¿Come alimentos con picantes?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
9. ¿Come algunos alimentos o golosinas entre comidas?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
10. ¿Consume bebidas alcohólicas?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
11. ¿Cuando consume bebidas alcohólicas, por las noches tiene el reflujo, la sensación de ahogo y falta de aire repentinamente?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
12. ¿Usted fuma?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente
13. ¿está en tratamiento para reflujo?:
no si
14. ¿su tratamiento lo toma adecuadamente?:
no rara vez a veces regularmente frecuentemente

Ponderación de valores: no (0), rara vez (1), a veces (2), regularmente (3), frecuentemente (4)

16. Referencias bibliográficas.

1. N Vakil PK, J Dent, R Jones. 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. Bredenoord A. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2012;107:8-15.
3. N Vakil PM, G Salis, N Flook, M Hongo. An international primary care survey of GERD terminology and guidelines. *Dig Dis* 2008;26:231-6.
4. Vakil N y ZS, 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.
5. Unitat de Malalties Digestives. Hospital de Sabadell. Institut Universitari Parc Taulí. Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona. España. *AM J Gastroenterol*. 2008;31(Supl 4):29-34.
6. Malfertheiner P, Nocon M, Hoecker MR, Jaspersen D, Labenz J, Koelz HR, et al. How does GERD evolve during a 5-year follow-up period? The progerd study. *Gastroenterology*. 2008;134:A 592-3.
7. Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Talley NJ, Vieth M, Lind T, et al. Natural history of NERD in the general population, the kali-xanda study. *Gastrojkm enterology*. 2008;134:A 74-5.
8. Rey E, Artalejo FR, Sanchez AA, Paz-Rubio M. Incidence of gastroesophageal reflux symptoms and remission rate in general population. *Gastroenterology*. 2008;134: A 324.
9. Vakil N, Dent J, Jones R, Halling K, Lind T, Junghard O. The accuracy and predictors of a clinical diagnosis of GERD by family practitioners and gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2008;134: A 598.
10. *Revista de Gastroenterología de México*. Año 2006, No. 2.
11. Calvet et al. enfermedad por reflujo gastroesofágico: epidemiología, diagnóstico y tratamiento document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 06/12/2018.
12. Savarino E, Pohl D, Sconfienza L, Zentilin P, Dulbecco P, Tu-tuian R, et al. Prevalence of dyspepsia symptoms in patients with Non Erosive Reflux Disease(NERD)

- subclassified using 24 hour ambulatory intraluminal pH-impedance. *Gastroenterology*. 2008;134:A716.
13. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, Lauritsen K, Reynolds JC, Shaw M, Talley NJ. An evidence-based appraisal of reflux disease management- the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44: S1-S16.
 14. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1900-1920.
 15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ, for the GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; 336: 1170-1173.
 16. Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 308-328.
 17. Boeckxstaens G, El-Serag H, Smout A, Kahrilas P, Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* 2014; 63: 1185-1193.
 18. A Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005; 128: 771-778.
 19. Sloan S, Rademaker AW, Kahrilas PJ. Determinants of gastroesophageal junction incompetence: hiatal hernia, lower esophageal sphincter, or both? *Ann Intern Med* 1992;117:977-982.
 20. Robertson EV, Derakhshan MH, Wirz AA. Central obesity in asymptomatic volunteers Is associated with increased intrasphincteric acid reflux and lengthening of the cardiac mucosa. *Gastroenterology* 2013; 145: 730-739.
 21. Lee YY, Wirz AA, Whiting JG, Robertson EV, Smith D, Weir A, Kelman AW, Derakhshan MH, McColl KE. Waist belt and central obesity cause partial hiatus hernia and short-segment acid reflux in asymptomatic volunteers. *Gut* 2014; 63: 1053-1060.
 22. Pandolfino JE, El-Serag HB, Zhang Q, Shah N, Ghosh SK, Kahrilas PJ. Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology* 2006; 130: 639-649.
 23. Duggan C, Onstad L, Hardikar S. Association between markers of obesity and

- progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11: 934-943.
24. Gonlachanvit S, Maurer AH, Fisher RS, Parkman HP. Regional gastric emptying abnormalities in functional dyspepsia and gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 894-904.
 25. Fletcher J, Wirz A, Young J. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the Gastroeso-phageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001; 121: 775-783.
 26. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket As a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GERD. *Gut* 2010;59: 441-451.
 27. Kahrilas PJ, McColl K, Fox M, O'Rourke L, Sifrim D, Smout AJ, Boeckxstaens G. The acid pocket: a target for treatment in reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1058-1064.
 28. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1149-1158.
 29. Vinjirayer E, González B, Brensinger C. Ineffective motility is not a marker for Gastroeso-phageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 771-776.
 30. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity?, *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 783-799.
 31. Helm JF, Dodds WJ, Hogan WJ, Soergel KH, Egide MS, Wood CM. Acid neutralizing capacity of human saliva. *Gastroenterology* 1982; 83: 69-74.
 32. Sonnenberg A, Steinkamp U, Weise A, Berges W, Wienbeck M, Rohner HG, Peter P. Salivary secretion in reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1982; 83: 889-895.
 33. Gotley DC, Morgan AP, Cooper MJ. Bile acid concentrations in the reflux-ate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg* 1988; 75: 587-590.
 34. Kauer WK, Peters JH, DeMeester TR, Feussner H, Ireland AP, Stein HJ, Siewert RJ. Composition and concentration of bile acid reflux into the esophagus of patients with gastro-esophageal reflux disease. *Surgery* 1997; 122: 874-881.
 35. Theisen J, Nehra D, Citron D. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation

- of bile acids. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 50-54.
36. Burki N, Lee L-Y. Mechanisms of dyspnea. *Chest* 2010;138(5):1196-201.
 37. Banzett R, et al. 'Air hunger' arising from increased PCO₂ in mechanically ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1989;76:53-67.
 38. Schwartzstein R, et al. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:58-61.
 39. Simon P, et al. Oral mucosal stimulation modulates intensity of breathlessness induced In normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:419-22.
 40. Chaudhary B, Burki N. Effects of airway anesthesia on the ability to detect added inspiratory resistive loads. *Clin Sci Mol Med* 1978;44:621-26.
 41. Chaudhary B, Burki N. The effects of airway anesthesia on detection of added inspiratory elastic loads. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:635-9.
 42. Burki N, et al. The effects of airway anesthesia on magnitude estimation of added Inspiratory resistive and elastic loads. *Am Rev Respiratory Disease*. 1983;127:2-4.
 43. O'Donnell D, et al. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respiratory Disease* 1987;135:912-8.
 44. Guz A, et al. Experimental results of vagal block in cardiopulmonary disease. En: Porter R, editor. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*. London: J & A Churchill; 1970. p. 315-29. 30.
 45. Campbell E, Howell J. The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 1963;19:36-40.
 46. El-Serag H. The association between obesity and GERD: a review of the epidemiological evidence. *Dig Dis Sci* 2008;53:2307-12.
 47. Goh KL. Changing epidemiology of gastroesophageal reflux disease in the Asian-Pacific region: an overview. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19 Suppl 3:S22-5.
 48. El-Serag HB, Satia JA, Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastro-oesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut* 2005;54:11-7.
 49. 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.
 50. DiBaise JK. A randomized, double-blind comparison of two different coffee-roasting

- processes on development of heartburn and dyspepsia in coffee-sensitive individuals. *Dig Dis Sci* 2003;48:652–6.
51. Akiyama T, Inamori M, Iida H, Mawatari H, Endo H, Hosono K, et al. Alcohol Consumption Is associated with an increased risk of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japanese men. *BMC Gastroenterol* 2008;8:58.
 52. Gunasekaran TS, Dahlberg M, Ramesh P, Namachivayam G. Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population. *Dig Dis Sci* 2008;53:2373–9.
 53. Eslick GD, Talley NJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life—a population-based study. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:111–7.
 54. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Lifestyle related risk factors in the aetiology of gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1730–5.
 55. Moraes-Filho JPP, Navarro-Rodriguez T, Eisig JN, Barbuti RC, Chinzon D, Quigley EMM. Comorbidities are frequent in patients with gastroesophageal reflux disease in a tertiary health care hospital. *Clin São Paulo Braz* 2009;64:785–90.
 56. Keller J, Frederking D, Layer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:430–43.
 57. Richter JE. Review article: the management of heartburn in pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:749–57.
 58. Marrero JM, Goggin PM, de Caestecker JS, Pearce JM, Maxwell JD. Determinants of pregnancy heartburn. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:731–4.
 59. Habr F, Raker C, Lin CL, Zouein E, Bourjeily G. Predictors of gastroesophageal reflux symptoms in pregnant women screened for sleep disordered breathing: a secondary analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:93–9.
 60. Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamada H, Kanzawa M, Yano S, Yamauchi M, et al. The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women. *Osteoporos Int USA* 2002;13:331–6.
 61. Watanabe A, Iwakiri R, Yamaguchi D, Higuchi T, Tsuruoka N, Miyahara K, et al. Risk factors for resistance to proton pump inhibitor maintenance therapy for reflux esophagitis in Japanese women over 60 years. *Digestion* 2012;86:323–8.

62. Akiyama T, Inamori M, Akimoto K, Iida H, Mawatari H, Endo H, et al. Gender Differences in the age-stratified prevalence of erosive esophagitis and Barrett's epithelium in Japan. *Hepatogastroenterology* 2009;56:144–8.