



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

**TITULO DE LA TESIS:**

**TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS  
A ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVO EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS**

**PRESENTA:**

**DRA. MIRIAM CATALINA GUILLÉN GUERRERO**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. ERICK MANUEL TORO MONJARAZ**

**ASESOR METODOLOGICO:**

**DR. ÓSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**



**Ciudad de México, 2025**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**

**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**

**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TITULO DE TESIS**  
**TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASOCIADOS A ENFERMEDAD POR REFLUJO NO**  
**EROSIVO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**



---

**DR. AARÓN PACHECO RÍOS**  
**ENCARGADO DE LA DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**



---

**DRA. NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ**  
**ENCARGADA DE LA SUBDIRECCIÓN DE**  
**PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA**



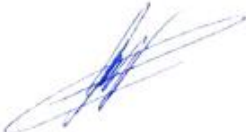
---

**DRA. FLORA ELVA ZARATE MONDRAGÓN**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



---

**DR. ERICK TORO MONJARAZ**  
**TUTOR DE TESIS**



---

**ASESOR METODOLÓGICO**  
**DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**

*Esta tesis va dedicada a mi familia que ha sido mi pilar y mi apoyo en todo momento,  
a mis maestros quienes compartieron conmigo todo su conocimiento,  
y a mis amigos de residencia, los que fueron mi mejor compañía en este camino.*

## Tabla de contenido

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| RESUMEN .....                                                | 1  |
| MARCO TEÓRICO.....                                           | 2  |
| INTRODUCCIÓN .....                                           | 2  |
| EPIDEMIOLOGÍA .....                                          | 2  |
| ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVO: ACLARANDO CONCEPTOS ..... | 3  |
| FISIOPATOLOGÍA .....                                         | 4  |
| MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....                                | 7  |
| DIAGNÓSTICO.....                                             | 7  |
| TRATAMIENTO.....                                             | 8  |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....                             | 9  |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....                               | 10 |
| JUSTIFICACIÓN .....                                          | 10 |
| HIPÓTESIS.....                                               | 10 |
| OBJETIVO GENERAL.....                                        | 10 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....                                   | 10 |
| MATERIALES Y MÉTODOS.....                                    | 10 |
| Tipo de estudio:.....                                        | 10 |
| Descripción del estudio: .....                               | 10 |
| Población objetivo:.....                                     | 11 |
| Población elegible: .....                                    | 11 |
| Criterios de selección: .....                                | 11 |
| Variables de estudio.....                                    | 11 |
| Tamaño de muestra y muestreo .....                           | 13 |
| Plan de análisis .....                                       | 13 |
| Consideraciones éticas.....                                  | 13 |
| RESULTADOS .....                                             | 13 |
| DISCUSIÓN.....                                               | 15 |
| CONCLUSIÓN .....                                             | 16 |
| LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....                               | 16 |
| BIBLIOGRAFÍA.....                                            | 17 |

## RESUMEN

**Introducción:** La ERGE se clasifica en erosiva (ERE) o no erosiva (ERNE), dependiendo de si hay o no alteración endoscópica de la mucosa. La ERNE se divide en ERNE verdadera cuando existe una exposición esofágica ácida en el monitoreo mediante pH impedanciometría, hipersensibilidad al reflujo cuando hay exposición normal al ácido pero una correlación positiva entre los síntomas y los episodios de reflujo y pirosis funcional cuando se presenta una exposición negativa al ácido y no hay una correlación positiva con los síntomas. Se han involucrado múltiples factores en la fisiopatología de la ERNE verdadera pero más recientemente su relación con los trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión ha ganado interés, siendo la información sobre este ámbito escasa en pediatría. **Planteamiento del problema:** El ERNE es una entidad relativamente nueva cuya fisiopatología tiene mucha relación con problemas neuropsiquiátricos; estudios en adultos han descrito esta asociación, por lo que su tratamiento incluye el uso de neuromoduladores pero hasta el momento no existen estudios en pediatría que avalen esta asociación. **Justificación:** Al momento no existen estudios en pediatría que evalúen la asociación entre ERNE y trastornos neuropsiquiátricos, por lo que esta investigación pretende identificar su asociación y la de sus distintos fenotipos. **Objetivo general:** Comparar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos en los tres fenotipos de ERNE en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre enero de 2015 hasta la fecha. **Objetivos específicos:** Describir los datos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de ERNE y sus tres fenotipos. Comparar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos entre ERNE verdadero y esófago hipersensible, entre ERNE verdadero y pirosis funcional y entre esófago hipersensible y pirosis funcional. **Tipo de estudio:** Se propone realizar un estudio de tipo retrospectivo, observacional, analítico y transversal. **Criterios de selección. Criterios de inclusión:** 1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de ERNE realizado tras presentar síntomas típicos de ERGE, que cuenten con estudio endoscópico normal y pH impedanciometría realizada en nuestro instituto. 2. Expedientes de pacientes cuya pH impedanciometría sea válida y dure un mínimo de 18 horas. 3. Expedientes de pacientes que cuenten con una valoración formal del servicio de salud mental del Instituto Nacional de Pediatría. **Criterios de exclusión:** 1. Expedientes de pacientes cuyas biopsias esofágicas cumplan con criterios de esofagitis eosinofílica. 2. Expedientes de pacientes que hayan sido diagnosticados de esofagitis infecciosa mediante biopsia esofágica. **Análisis estadístico:** Las variables de tipo categóricas (nominales y ordinales) se analizarán como frecuencias y proporciones, y para las variables de intervalo o numéricas continuas, se usarán medidas de tendencia central y dispersión, según su distribución, la cual se estimará con pruebas de normalidad. Para el objetivo principal del estudio se utilizará prueba de Chi cuadrado o exacta de Fisher, considerándose un valor estadísticamente significativo a una  $p < 0.05$ .

# MARCO TEÓRICO

## INTRODUCCIÓN

"El reflujo gastroesofágico hace referencia al paso del contenido gástrico de regreso al esófago y puede ocurrir de manera fisiológica varias veces en el día en niños sanos. Cuando este evento produce síntomas molestos en el paciente o detención del crecimiento, se cataloga como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)." (Podar.U. (2019). Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. *Paediatr Int Child Health*.p.7–12). "La ERGE se clasifica como erosiva (ERE) o no erosiva (ERNE), de acuerdo con los hallazgos endoscópicos en la mucosa esofágica. El desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas como la pH impedanciometría, ha permitido dividir a la ERNE en diferentes subtipos, los mismos que se plasman en la clasificación Roma IV, donde se define ERNE verdadera a la existencia de síntomas con una exposición anormal al ácido en el esófago y asociación positiva de los síntomas en los episodios de reflujo detectados mediante pH impedanciometría;" (Mahoney.L. (2017). The prevalence of Rome IV nonerosive esophageal phenotypes in children. *The Journal of Pediatrics*.p.86–91). "esófago hipersensible, cuando hay una exposición fisiológica del esófago al ácido, pero con una asociación positiva entre los síntomas y los episodios de reflujo fisiológico; y por último, la pirosis funcional, cuando existe reflujo ácido fisiológico sin relación de los episodios de reflujo fisiológico con los síntomas." (Nikaki.K. (2016). Adult and paediatric GERD: diagnosis, phenotypes and avoidance of excess treatments. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*.p.529–542).

## EPIDEMIOLOGÍA

"Según la literatura internacional, la prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población pediátrica va desde los 23.1% a 40%, disminuyendo la prevalencia conforme la edad de la población aumenta," (Nikaki.K. (2016). Adult and paediatric GERD: diagnosis, phenotypes and avoidance of excess treatments. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*.p.529–542). "mientras que otras series refieren una prevalencia menor del 10 – 20%, o en otras como el estudio internacional DIGEST, donde se estimó una prevalencia del 7.7% de población con síntomas de ERGE." (Bingham.S. (2020). Pediatric gastroesophageal reflux disease in primary care: Evaluation and care update. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*.p.50).

"En México, de acuerdo a datos obtenidos en el estudio SIGAME, realizada a nivel nacional en población abierta y usando los criterios de Roma III, se encontró una prevalencia del 49.1% de pirosis o regurgitaciones al menos 1 vez al mes, del 12.1% al menos 1 vez por semana y del 1.2% en quienes las presentan todos los días. Cabe recalcar que estos datos fueron obtenidos de población adulta, puesto que en niños pequeños resulta complicado recabar de manera confiable los datos de sintomatología referida." (Bai.P. (2021). Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression. *Cureus*.p.13)

"Estudios en población adulta han demostrado que la gran mayoría de pacientes que refieren sintomatología compatible con ERGE, no presentan lesiones en la mucosa esofágica al momento de realizar el estudio endoscópico, estableciendo a la ERNE como el fenotipo más prevalente de ERGE en el adulto, aunque la prevalencia de ERNE puede estar subestimada principalmente por dos razones: endoscopías con falsos negativos secundarios a la cicatrización de las lesiones por el uso

de inhibidores de la secreción ácida por parte de los pacientes y lesiones que pasen inadvertidas ante en la panendoscopia." (Mahoney.L. (2017). The prevalence of Rome IV nonerosive esophageal phenotypes in children. *The Journal of Pediatrics*.p.189, 86–91).

"Según estudios en pediatría, >85% de los niños a quienes se les realiza una endoscopia diagnóstica por diagnóstico de ERGE no tienen evidencia de esofagitis erosiva. En la serie de Mohoney et. al, quienes estudiaron a 45 pacientes pediátricos con ERNE, reportan que 27% se clasificaron como ERNE verdadero, 29% con esófago hipersensible y 44% con pirosis funcional, evidenciando que los pacientes pediátricos de mayor edad refirieron más pirosis que los de menor edad, mientras que el síntoma mayormente reportado por los niños más pequeños fue dolor no específico. Otro estudio en población adulta reportó 40% de ERNE verdadero, esófago hipersensible en el 35% y 25% de pirosis funcional." (Mahoney.L. (2017). The prevalence of Rome IV nonerosive esophageal phenotypes in children. *The Journal of Pediatrics*.p.189, 86–91).

## ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVO: ACLARANDO CONCEPTOS

### **Enfermedad por reflujo no erosivo**

"La ERNE se define como la existencia de síntomas con una exposición anormal al ácido en el esófago y asociación positiva de los síntomas en los episodios de reflujo.

En el año 2006, teniendo como base las definiciones del consenso de Montreal, se definió como ERNE a la presencia de síntomas molestos asociados al reflujo en ausencia de lesiones mucosas en el estudio endoscópico. En el 2009 el consenso de la reunión de Vevey completó la definición de ERNE al describirla como síntomas molestos relacionados al reflujo, en ausencia de erosiones de la mucosa esofágica en la endoscopia convencional, sin haber recibido tratamiento con inhibidores del ácido." (Huerta-Iga.F. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de gastroenterología de México*.p.208–222).

"Fueron los criterios del consenso de Roma los que tomaron en cuenta por primera vez la pH impedanciometría para caracterizar de mejor manera a la ERNE verdadera, definiéndose en el último consenso de Roma IV como pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico con endoscopia normal, exposición ácida anormal con o sin asociación sintomática con los episodios de reflujo. Es en este mismo consenso donde también se refirió por primera vez a los trastornos funcionales esofágicos como una entidad separada de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, naciendo los conceptos de esófago hipersensible y pirosis funcional. Se determinó que para el diagnóstico de enfermedad esofágica funcional se requiere de la presencia de síntomas compatibles con reflujo durante los últimos 3 meses, con inicio al menos 6 meses previos al diagnóstico y con una frecuencia de al menos 2 veces por semana, en ausencia de anomalías estructurales, motoras, inflamatorias o metabólicas. En el consenso de Roma IV se enfatiza que en aquellos pacientes con ERGE documentado, en los que existe una mala respuesta a la terapia con IBP, puede existir una superposición con algún trastorno esofágico funcional, el mismo que es responsable de

los síntomas." (Tawil.J. (2020). El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV. Acta gastroenterológica Latinoamericana.p.50).

### **Esófago hipersensible o hipersensibilidad al reflujo**

"Según los criterios de Roma IV, esta entidad se define como la exposición normal al ácido, pero asociada a síntomas de reflujo anormales (dolor torácico y pirosis)." (Mahoney.L. (2017). The prevalence of Rome IV nonerosive esophageal phenotypes in children. The Journal of Pediatrics.p. 86–91).

"Durante la pH impedanciometría, la mayoría de los episodios de reflujo no son percibidos por los pacientes, pero existe una variabilidad importante de persona a persona en cuanto a la percepción sintomática, sugiriendo la existencia de distintos umbrales de sensibilidad a estímulos esofágicos, ya que existen pacientes que perciben de manera intensa los episodios de reflujo “normales” o fisiológicos. Se ha visto que estos síntomas son consecuencia de la interacción de un estímulo esofágico intraluminal, la activación de fibras aferentes nociceptivas y el procesamiento de estos estímulos a nivel del sistema nervioso central.

### **Pirosis funcional**

Se define como la sensación de pirosis al menos dos veces por semana, durante los últimos tres meses, con un inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico, en la que existe una exposición esofágica normal al ácido sin asociación sintomática positiva." (Savarino.E. (2013). NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*.p.371–380). "El hecho de que los síntomas no se relacionen con el reflujo ácido ha puesto de manifiesto la necesidad de buscar otros factores implicados. En este aspecto, existen varios estudios en el que se ha observado que estos pacientes padecen con mayor frecuencia trastornos psiquiátricos entre los que destacan ansiedad, depresión y somatización, los que pueden influir en la aparición de pirosis funcional.

### **FISIOPATOLOGÍA**

"La fisiopatología de la ERGE depende de varios factores, siendo su principal mecanismo las relajaciones transitorias de esfínter esofágico inferior, las cuales se definen como la relajación del EEI de más de 1mmHg/s con duración de menos de 10 segundos y un nadir de presión de menos de 2mmHg sin una deglución 4 segundos antes y 2 segundos después del inicio de la relajación del EEI." (Kessing.B. (2015). Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.p.1089-1095). "También intervienen todos aquellos trastornos que interfieran en el aclaramiento esofágico, vaciamiento gástrico retrasado y alteraciones de la barrera antirreflujo." (Kessing.B. (2015). Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.p.1089-1095).

"La obesidad y el sobrepeso son factores que se han demostrado aumentan la probabilidad de presentar ERGE. Los mecanismos por los cuales estos factores contribuyen a su aparición son el aumento de la presión intraabdominal, alteración del vaciamiento gástrico, y por último la dieta, ya que la población con alto índice de masa corporal es más probable que consuma cantidades abundantes de alimentos altos en grasa, chocolates y refrescos, los cuales se ha visto que empeoran

o favorecen el reflujo gastroesofágico, al producir relajación de EEI, tal como lo hacen el tabaco y el alcohol.

Para comprender el origen de los trastornos esofágicos funcionales hay que conocer el llamado eje intestino cerebro. Las funciones de motilidad, absorción, secreción y sensibilidad del tracto gastrointestinal están controladas por más de 200 millones de neuronas localizadas a lo largo del tracto gastrointestinal, recordando que la inervación de este está dada por el sistema nervioso entérico intrínseco y de manera extrínseca por las neuronas simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso central." (Bai.P. (2021). Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression. *Cureus*.p.13). "La interacción entre el sistema nervioso entérico y el SNC permiten una comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro, la misma que se da mediante conexiones sinápticas directas o a su vez, indirectamente mediante modulación de hormonas neuroendocrinas, el sistema inmunológico y la microbiota intestinal." (Paul.S. (2022). Correlation of anxiety and depression to the development of gastroesophageal disease in the younger population. *Cureus*.p.14).

"Una variedad de estímulos como productos del metabolismo de las bacterias gastrointestinales, bacterias patógenas, toxinas y virus pueden activar directamente o inducir una producción de mediadores inflamatorios que indirectamente activan receptores nerviosos. Estos estímulos provenientes del tracto gastrointestinal son conducidos a través del asta dorsal de la médula espinal hasta la corteza cerebral somatosensorial donde son procesados." (Rao.S. (2019). *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility*. Academic Press.p.17-28). "Adicionalmente, la información visceral dolorosa es detectada en las áreas límbicas compuestas por el hipocampo, amígdala e ínsula, donde provocan sensaciones no placenteras asociadas al dolor visceral. La sensibilización de la región límbica induce una respuesta neuroendocrina alterada ante el estrés, exacerba los trastornos de ansiedad y empeora los trastornos depresivos. Es así como esta sensibilización de receptores neuronales periféricos puede llevar a una adaptación patológica frente a los estímulos dolorosos, promoviendo la sensibilización a nivel del sistema límbico y perpetuando los desórdenes afectivos, como ansiedad o depresión, relacionados con trastornos dolorosos gastrointestinales." (Faure.C. (2023). *Pediatric neurogastroenterology: Gastrointestinal motility disorders and disorders of gut brain interaction in children*. Springer International Publishing.p.439-456).

"Se ha postulado que el esófago hipersensible tiene su origen en la interacción de un estímulo esofágico endoluminal, la activación de nociceptores de fibras aferentes nociceptivas y el procesamiento de la información a nivel central. Se postula que en la hipersensibilidad al reflujo existe una transmisión sensorial exagerada desde el esófago al cerebro (sensibilización periférica), un procesamiento aberrante de esta información a nivel central (sensibilización central) o una combinación de los dos en una sensibilidad aumentada de los nervios aferentes esofágicos, lo que lleva a una respuesta aumentada a estímulos lumbinales, como lo es la exposición fisiológica al ácido. Hay evidencia acerca de que los pacientes con esófago hipersensible presentan mayor expresión de receptores sensitivos, como canales inotrópicos purinoreceptores y el receptor vaniloide TRPV1, presente este último en las neuronas sensitivas y cuya activación mediante pH ácido, calor o etanol desencadena la sensación de dolor urente a nivel esofágico." (Paul.S. (2022). Correlation of anxiety and depression to the development of gastroesophageal disease in the younger population. *Cureus*.p.14).

"Por su parte, en la pirosis funcional parece estar presente una hipersensibilidad a estímulos intraluminales esofágicos no ácidos, como el reflujo gaseoso o reflujo débilmente ácido, y la respuesta sintomática a estos estímulos puede ser modulada por factores psiquiátricos. La comorbilidad psiquiátrica como ansiedad, depresión o estrés psicológico mantienen al paciente en un estado de hipervigilancia, con una percepción dolorosa de los eventos esofágicos." (Mohammad.S. (2019). Depression and anxiety in patients with gastroesophageal reflux disorder with and without chest pain. *Cureus*.p.11). "Esta asociación entre trastornos psiquiátricos y esta percepción dolorosa a estímulos esofágicos podría ser explicada por el hecho de que los estímulos dolorosos a nivel encefálico activan las regiones del surco central, corteza insular y opérculo frontal y parietal, especialmente la corteza insular anterior derecha y la circunvolución del cíngulo, interviniendo estas dos últimas regiones en los procesos afectivos y la respuesta afectiva y cognitiva al dolor." (Kim. S. (2018). Bidirectional association between gastroesophageal reflux disease and depression: Two different nested case-control studies using a national sample cohort. *Scientific Reports*.p.8).

"Referente a este último apartado, en los últimos años la investigación de la asociación de enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedades psiquiátricas ha ido ganando interés. La investigación más grande realizada en este tema fue llevada a cabo por Choi y cols., quienes estudiaron un total de 19 099 sujetos, de los cuales el 16 157 pertenecieron al grupo control, 176 tuvieron enfermedad por reflujo erosivo (ERE), 1398 pacientes ERNE, y 1368 pacientes fueron diagnosticados con esofagitis erosiva asintomática (EEA); de estos grupos de pacientes, los factores de riesgo más conocidos y estudiados, como un IMC elevado y el consumo de tabaco, se asociaron significativamente a presencia de ERE y EEA, no siendo tan alta en los casos de ERNE; así también la diabetes mellitus estuvo más asociada a ERE y el consumo de AINES a EEA. En contraste, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de ERNE que presentaron una relación estadísticamente significativa con depresión, fue mayor que en aquellos con ERE y mucho más alta que en pacientes con EEA". (Kessing.B. (2015). Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.p.1089-1095).

"Datos similares se encontraron en otras investigaciones donde el subgrupo de análisis de pacientes con ERNE presentó mayor asociación con problemas psiquiátricos, sobre todo ansiedad y depresión, y otros cuantos muestran la asociación de ansiedad y depresión con ERGE, sin especificar el subtipo de enfermedad por reflujo con el cual se relacionan." (Rao.S. (2019). *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility*. Academic Press.p.17-28). "Existen también otros estudios interesantes, como el realizado por Young Kim y su grupo de investigación, quienes encontraron una asociación bidireccional entre ERGE y depresión, determinando un OR de 2.01 en pacientes con depresión para desarrollar ERGE y un OR de 1.48 en pacientes con diagnóstico de ERGE para desarrollar depresión, siendo ambos hallazgos estadísticamente significativos. Por su parte, Yuyang Miao y su grupo describieron esta misma asociación bidireccional, incluso a nivel genético." (Choi.J. (2018). Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: Results from a large cross-sectional study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*.p.593-602).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica de la enfermedad por reflujo gastroesofágico varía de acuerdo a la edad del paciente, esto está influenciado entre otras cosas, por la capacidad de expresar la sintomatología en distintas etapas de la vida.

"Así vemos que en lactantes la mayoría presenta regurgitación, pero hay que tomar en cuenta que en la mayor parte de casos esta es no patológica; la prevalencia de este síntoma alcanza hasta el 50% a 70% de la totalidad de lactantes, resolviéndose este cuadro en gran parte de los casos al año de edad. Entre los síntomas que nos hacen sospechar que se trata de una enfermedad por reflujo en lugar de reflujo fisiológico se encuentran irritabilidad, hematemesis, anemia, rechazo al alimento, estancamiento del crecimiento y en algunos casos, manifestaciones respiratorias." (Poddar.U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. (2019). *Paediatr Int Child Health*.p.7-12.

"Los pacientes preescolares pueden presentar regurgitación intermitente, además de rechazo al alimento, pobre ganancia ponderal y síntomas respiratorios como sibilancias" (Savarino.E. (2013). NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*.p.371–380).

"Conforme los pacientes crecen, los síntomas de ERGE se parecen más a los de la población adulta, siendo característico que reporten regurgitación y pirosis, la misma que ocurre más frecuentemente posterior a la ingesta de alimentos, que tiene una duración de minutos a horas y que pueden resolver espontáneamente o con el uso de medicación antiácida y que en ocasiones despierta al paciente del sueño." (Bingham.S. (2020). Pediatric gastroesophageal reflux disease in primary care: Evaluation and care update. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*.p.50). "Estos síntomas pueden acompañarse de otra sintomatología menos frecuente como náuseas, epigastria e incluso disfagia. También se ha reportado relación con otros síntomas como erosión dental, halitosis, eructos, sibilancias en menor proporción." (Tawil.J. (2020). El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV. *Acta gastroenterológica Latinoamericana*.p.50).

## DIAGNÓSTICO

"Al momento de enfrentarnos a un paciente con síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico, la primera medida será la prueba a la respuesta a la terapia con inhibidores de bomba de protones por el periodo de ocho semanas." (He.M. (2022). Association between psychosocial disorders and gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*.p.212-221). "En caso de persistir los síntomas tras la realización de esta prueba terapéutica, el siguiente paso en el abordaje diagnóstico es la realización de una endoscopia digestiva alta, con la que podemos confirmar el diagnóstico de ERGE en caso de encontrar lesiones de esofagitis, esófago de Barrett u otras lesiones orgánicas." (Haji.S. (2017). Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electronic physician*.p.5107-5112).

"En caso de no encontrar lesiones macroscópicas de ERGE, es necesario la toma de biopsias esofágicas encaminadas a descartar otras entidades como esofagitis eosinofílica o hallazgos histológicos de esofagitis que no se evidenciaron de forma macroscópica"(Choi.J. (2018).

Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: Results from a large cross-sectional study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*.p.593-602.

"La siguiente prueba diagnóstica que cumple un rol fundamental en los pacientes con pirosis sin respuesta al tratamiento supresor de ácido es la pH impedanciometría, ya que nos permite monitorizar el reflujo gastroesofágico, pudiendo ser este ácido o no ácido, con la finalidad de determinar si el reflujo es el causante de la sintomatología, permitiéndonos clasificar a la enfermedad en ERNE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional según las definiciones ya comentadas en apartados anteriores, siendo importante la colaboración del paciente, o en su defecto de su cuidador, para el registrar cada evento sintomático. La correlación entre síntomas y eventos de reflujo es crucial para distinguir entre los trastornos esófago hipersensible y pirosis funcional" (Bai.P. (2021). Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression. *Cureus*.p.13).

"La manometría esofágica también puede cumplir un rol en el diagnóstico de estas entidades, al diagnosticar alteraciones en la motilidad esofágica, que según estudios se ha visto que tienen mayor relación con hipersensibilidad al reflujo". (Remes-Troche.J. (2011). ¿Si no hay ácido no hay pirosis? Nuevos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista de Gastroenterología de México*.p.237-246).

## TRATAMIENTO

"El motivo principal que llevó a la diferenciación de los tres grupos de ERNE está en la conducta terapéutica a seguir. En la ERNE verdadera el tratamiento va dirigido a tratar los eventos de reflujo; mientras tanto en los pacientes con hipersensibilidad al reflujo el rol del control de ácido tiene menor relevancia y el de percepción y sensorialidad es más importante, y en la pirosis funcional la supresión del ácido no juega ningún rol." (Miao.Y. (2022). Bidirectional association between major depressive disorder and gastroesophageal reflux disease: Mendelian randomization study. *Genes*.p.13).

### **Inhibidor de bomba de protones.**

"En los casos de enfermedad por reflujo no erosivo, se ha visto que por lo general el 46% al 57% de los pacientes responden favorablemente a un curso de cuatro a ocho semanas con IBP, siendo esta respuesta mayor cuando se utiliza dosis doble de IBP; esta tasa de respuesta es un 10% - 30% menor a la de los pacientes con ERGE convencional; esto posiblemente sea explicado por el solapamiento en muchos casos de ERNE verdadero con el diagnóstico de pirosis funcional" (Haji.S. (2017). Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electronic physician*.p.5107-5112).

"En pacientes con hipersensibilidad al reflujo, se ha propuesto que el uso de la terapia con IBP a dosis doble podría ser eficaz en estos casos.

En los casos que no responden incluso al IBP en dosis doble, la adición de procinéticos que aumenten el aclaramiento esofágico, o en ciertos casos baclofeno para disminuir las relajaciones transitorias del EI, pueden ser estrategias terapéuticas que potencien el efecto del inhibidor de bomba de protones" (Fass.R. (2002). Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut*.p.885-892).

### **Neuromoduladores.**

"Durante los últimos años se han realizado una serie de investigaciones en las que se ha descrito la importante asociación entre trastornos psiquiátricos y enfermedad por reflujo gastroesofágico, teniendo influencia sobre todo en estas nuevas entidades de hipersensibilidad esofágica y pirosis funcional" (Mohammad.S. (2019). Depression and anxiety in patients with gastroesophageal reflux disorder with and without chest pain. Cureus.p.11).

"Debido a esta evidencia, en el manejo de pacientes con trastornos esofágicos funcionales se recomienda ampliamente el uso de neuromoduladores, siendo los más estudiados los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de recaptación de serotonina." (Remes-Troche.J. (2011). ¿Si no hay ácido no hay pirosis? Nuevos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista de Gastroenterología de México*.p.237-246). "Estos medicamentos actúan a nivel del eje intestino cerebro, modulando la percepción de dolor visceral y disminuyendo de esta forma la sintomatología, y en los casos de pirosis funcional forman parte del tratamiento de primera línea de los trastornos psiquiátricos asociados" (Mainie.I. (2006). Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*.p.1398–1402).

### **Terapia no farmacológica.**

"Existen ciertas modificaciones en el estilo de vida que pueden adoptarse y que mejoran los síntomas de reflujo, tales como evitar alimentos como el chocolate o la menta, o bebidas alcohólicas, que lleva a la relajación del esfínter esofágico inferior; así también resulta beneficioso mantener un adecuado índice de masa corporal, con lo que se evita el aumento de la presión intraabdominal a la que son sometidos los pacientes con sobrepeso y obesidad, y que agravan los síntomas de reflujo." (Huerta-Iga.F. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de gastroenterología de México*.p.208-222).

"Ciertas intervenciones psicológicas, como la biorretroalimentación y la hipnoterapia, pueden ser cofactores que influyen positivamente en la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes con trastornos funcionales esofágicos, sobre todo en pirosis funcional." (Tangen.T. (2002). Are Anxiety and Depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scand J Gastroenterol*.p.37).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El reflujo esofágico no erosivo es una entidad descrita desde hace poco tiempo, de la cual existen muy escasos estudios en población pediátrica.

Dentro de esta, los fenotipos de esófago hipersensible y pirosis funcional forman parte de los trastornos de la interacción intestino – cerebro, donde su fisiopatología tiene mucha relación con problemas neuropsiquiátricos.

Estudios en adultos han descrito esta asociación, por lo que el tratamiento incluye el uso de medicamentos neuromoduladores. Hasta el momento, no existen estudios en pediatría que demuestren la asociación entre problemas neuropsiquiátricos y los diferentes fenotipos de ERNE.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación existente entre enfermedad por reflujo esofágico no erosivo y trastornos neuropsiquiátricos?

## JUSTIFICACIÓN

Al momento no existen estudios en pediatría que evalúen la asociación entre ERNE y trastornos neuropsiquiátricos, por lo que esta investigación pretende identificar su asociación y la de sus distintos fenotipos, para poder brindar un tratamiento óptimo que mejore la calidad de vida de los pacientes como de sus familiares.

## HIPÓTESIS

Existe asociación significativa entre los subtipos de ERNE y trastornos neuropsiquiátricos específicos.

Existen diferencias significativas en la proporción de pacientes con trastorno psiquiátricos de tipo ansioso y tipo depresivo en pacientes con ERNE.

## OBJETIVO GENERAL

Comparar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos en los tres fenotipos de ERNE en pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre enero de 2015 hasta la fecha.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir los datos sociodemográficos de los pacientes con diagnóstico de ERNE y sus tres fenotipos.
2. Comparar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos entre ERNE verdadero y esófago hipersensible.
3. Comparar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos entre ERNE verdadero y pirosis funcional.
4. Comparar la presencia de trastornos neuropsiquiátricos entre esófago hipersensible y pirosis funcional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Se propone un estudio de tipo retrospectivo, observacional, analítico y transversal.

Descripción del estudio:

Se buscará en la computadora de la Unidad de Fisiología y Motilidad, la carpeta electrónica de las pH-impedanciometrías realizadas a todos los pacientes entre 5 y 18 años por síntomas gastrointestinales de reflujo entre los enero del 2015 hasta la fecha. Posteriormente se buscará el

reporte del estudio endoscópico de estos pacientes en donde se determinó esófago con ausencia de lesiones para poder ser catalogado como ERNE. Después se tomará a todos aquellos que cuenten con un estudio válido de pH impedanciometría que los clasifique como ERNE verdadero, esófago hipersensible o pirosis funcional y se extraerá también de su expediente el diagnóstico psiquiátrico registrado en las notas del servicio de Salud Mental del INP. Se realizará el vaciamiento de los datos en el Software SPSS versión 21 para su análisis e interpretación.

Población objetivo:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad por reflujo no erosivo.

Población elegible:

Pacientes pediátricos atendidos por el servicio de Gastroenterología y Nutrición durante el periodo de enero de 2015 a la fecha.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de ERNE realizado tras presentar síntomas típicos de ERGE, que cuenten con estudio endoscópico normal y pH impedanciometría realizada en nuestro instituto.
2. Expedientes de pacientes cuya pH impedanciometría sea válida y dure un mínimo de 18 horas.
3. Expedientes de pacientes que cuenten con una valoración formal del servicio de salud mental del Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de exclusión:

1. Expedientes de pacientes cuyas biopsias esofágicas cumplan con criterios de esofagitis eosinofílica.
2. Expedientes de pacientes que hayan sido diagnosticados de esofagitis infecciosa mediante biopsia esofágica.

Variables de estudio.

| Nombre de la Variable          | Definición Conceptual                                           | Tipo de Variable | Medición de la Variable |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------|
| <b>Fecha de nacimiento</b>     | Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. | Intervalo        | Día, mes, año.          |
| <b>Fecha de diagnóstico de</b> | Es el momento en el que el paciente recibe el diagnóstico de    | Intervalo        | Día, mes, año           |

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |           |                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ERNE por el servicio de Gastroenterología y Nutrición</b> | ERNE por primera vez por el servicio de gastroenterología del INP, quedando registrado en el expediente clínico electrónico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |           |                                                                                                                    |
| <b>Edad</b>                                                  | Tiempo de vida de una persona, desde la fecha de su nacimiento hasta una fecha determinada.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Intervalo | Años                                                                                                               |
| <b>Sexo</b>                                                  | Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie, dividiéndolos en masculinos y femeninos, aquí será dada según los genitales externos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nominal   | 1. Masculino<br>2. Femenino                                                                                        |
| <b>Fenotipo de enfermedad por reflujo no erosiva</b>         | <b>ERNE verdadera:</b> síntomas de ERNE, esófago normal en endoscopia y pHimpedanciometría con exposición anormal al ácido y correlación de síntomas con episodios de reflujo.<br><b>Esófago hipersensible:</b> síntomas de ERGE, exposición fisiológica al ácido y correlación de síntomas con episodios de reflujo.<br><b>Pirosis funcional:</b> síntomas de ERGE, esófago con mucosa normal, exposición fisiológica al ácido y ausencia de relación de síntomas con episodios de reflujo. | Nominal   | 1. ERNE verdadera.<br>2. Esófago hipersensible.<br>3. Pirosis funcional.                                           |
| <b>Comorbilidades</b>                                        | Condición médica que existe simultáneamente, pero con independencia de otra en un paciente.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Nominal   | Nombre de la condición adicional al diagnóstico de ERNE, que no incluya enfermedades psiquiátricas.                |
| <b>Síntomas</b>                                              | Referencia subjetiva u objetiva que da un enfermo de la percepción que reconoce como anómala o causada por un estado patológico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nominal   | 1. Pirosis<br>2. Regurgitación ácida.<br>3. Dolor torácico.<br>4. Náuseas.<br>5. Disfagia.<br>6. Odinofagia        |
| <b>Enfermedad psiquiátrica específica</b>                    | Alteración de tipo emocional, cognitivo y de comportamiento que afecta los procesos psicológicos básicos como la emoción, motivación, cognición, conciencia, percepción, aprendizaje, lenguaje y conducta.                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Nominal   | 0. Ninguna<br>1. Ansiedad<br>2. Depresión<br>3. TDAH<br>4. Somatización<br>5. Trastorno límite de la personalidad. |
| <b>Tiempo hasta diagnóstico del trastorno psiquiátrico</b>   | Meses transcurridos desde el diagnóstico de ERNE hasta la detección del trastorno psiquiátrico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nominal   | Meses                                                                                                              |

### Tamaño de muestra y muestreo

Para estimar el tamaño de la muestra se consideró el artículo “Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder”<sup>11</sup> que está relacionado con nuestra segunda hipótesis, donde se menciona que los pacientes con ERNE tienen ansiedad en un 72%, mientras que en un 40% tienen depresión. Utilizando la fórmula para estimar diferencias entre proporciones, con un intervalo de confianza al 95% y una potencia de 80%, el resultado fue 70 pacientes.

En el archivo clínico se encuentran registrados los pacientes con reflujo no erosivo, por lo que incluiremos a todos los pacientes de la población elegible que cumplan los criterios de selección, y los utilizaremos en nuestro muestreo.

### Plan de análisis

Se elaborará una base de datos en SPSS versión 21 donde se incluyan todas las variables de estudio. Las variables de tipo categóricas (nominales y ordinales) se analizarán como frecuencias y proporciones, y para las variables de intervalo o numéricas continuas, se usarán medidas de tendencia central y dispersión, según su distribución, la cual se estimará con pruebas de normalidad.

Para el objetivo principal del estudio se utilizará prueba de Chi cuadrado o exacta de Fisher, considerándose un valor estadísticamente significativo a una  $p < 0.05$ , además se calculará el riesgo relativo.

### Consideraciones éticas

Este estudio se apegará al título quinto, artículo 100, fracción I, II y III de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Este protocolo de investigación se clasifica en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Así mismo, con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado para entrar al protocolo.

Además se apegará a la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Se garantizará la confidencialidad de los datos sensibles y personales de los pacientes y sus familiares, evitando hacer uso de ello y limitándolo al registro y uso de las variables de interés únicamente para fines educativos. Se debe aclarar que ninguno de los participantes del protocolo recibe financiamiento, por lo que declaramos que no existe ningún conflicto de interés.

## RESULTADOS

Se incluyeron 42 niños, 18 masculinos (42.8%) y 24 femeninos (57.1%). 12 niños fueron diagnosticados de ERNE verdadero (7 niños y 5 niñas, edad mínima 5 años y máxima 18 años), 19 pacientes diagnóstico de hipersensibilidad al reflujo (11 niñas y 8 niños, edad mínima 5 años y máxima 18 años) y 11 con pirosis funcional (3 niños y 8 niñas, edad mínima 7 años y máxima 18 años).

Los síntomas más frecuentemente reportados y su distribución dentro de cada fenotipo de ERNE fueron los siguientes:

**Tabla 1. Síntomas reportados en pacientes con trastornos esofágicos funcionales.**

| Síntoma           | ERNE verdadero |    | Esófago hipersensible |    | Pirosis funcional |    |
|-------------------|----------------|----|-----------------------|----|-------------------|----|
|                   | SI             | NO | SI                    | NO | SI                | NO |
| Disfagia          | 1              | 11 | 10                    | 9  | 2                 | 9  |
| Regurgitaciones   | 11             | 1  | 12                    | 7  | 6                 | 5  |
| Pirosis           | 5              | 7  | 9                     | 10 | 5                 | 6  |
| Náusea            | 1              | 11 | 4                     | 15 | 4                 | 7  |
| Vómito            | 3              | 9  | 7                     | 12 | 1                 | 10 |
| Saciedad temprana | 2              | 10 | 0                     | 19 | 6                 | 5  |
| Epigastralgia     | 3              | 9  | 7                     | 12 | 6                 | 5  |
| Dolor abdominal   | 8              | 4  | 6                     | 13 | 6                 | 5  |
| Dolor torácico    | 0              | 12 | 4                     | 15 | 3                 | 8  |
| Singulto          | 1              | 11 | 2                     | 17 | 3                 | 8  |
| Tos               | 6              | 6  | 4                     | 15 | 1                 | 10 |

En cuanto a las comorbilidades, 14 (33%) de los participantes no tenían ninguna comorbilidad asociada, 12 (28.5%) presentaban alguna entidad alérgica, cuyos diagnósticos específicos fueron asma en 7 pacientes, rinitis alérgica en 4 pacientes y alergia alimentaria en 1, trastornos gastrointestinales (constipación funcional) e inmunológico en 4 (9.5%) pacientes cada uno, trastornos genéticos en 2 pacientes (4.7%) y diagnóstico cardiológico, endocrinológico, urológico e infectológico en 1 (2.3%) paciente cada uno.

Los diagnósticos psiquiátricos incluyeron trastorno de ansiedad generalizada en 7 pacientes (16%), trastorno por déficit de atención e hiperactividad en 1 paciente (2.3%), somatización en 1 paciente (2.3%), trastorno disfórico premenstrual en 1 paciente (2.3%), depresión en 2 pacientes (4.7%), trastorno mixto de ansiedad y depresión en 4 pacientes (9.5%), alteración del neurodesarrollo en 2 pacientes (4.7%), trastorno somatomorfo en 1 paciente (2.3%), trastorno de conducta no especificado en 1 paciente (2.3%) y 22 pacientes no tuvieron ningún diagnóstico psiquiátrico.

Se analizó la presencia o no de trastornos psiquiátricos y el riesgo relativo entre aquellos pacientes que contaban con valoración psiquiátrica completa y se obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla 2. Comparación entre los distintos fenotipos de ERNE y trastornos psiquiátricos**

| Fenotipo ERNE                                  | Trastorno psiquiátrico |           | Chi 2 |       | Riesgo relativo |               |
|------------------------------------------------|------------------------|-----------|-------|-------|-----------------|---------------|
|                                                | SI                     | NO        | Valor | p     | Valor           | IC            |
| ERNE verdadero vs hipersensibilidad al reflujo | 4 (33.3%)              | 8 (66.6%) | 1.106 | 0.293 | 0.450           | 0.1 – 2.018   |
|                                                | 10 (52.6%)             | 9 (47.3%) |       |       |                 |               |
| ERNE verdadero vs pirosis funcional            | 4 (33.3%)              | 8 (66.6%) | 1.051 | 0.305 | 0.417           | 0.077 – 2.25  |
|                                                | 6 (54.5%)              | 5 (45.4%) |       |       |                 |               |
|                                                | 10 (52.6%)             | 9 (47.3%) | 0.010 | 0.919 | 0.926           | 0.209 – 4.108 |

|                                                   |           |           |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------|-----------|-----------|--|--|--|--|
| Hipersensibilidad al reflujo vs pirosis funcional | 6 (54.5%) | 5 (45.4%) |  |  |  |  |
|---------------------------------------------------|-----------|-----------|--|--|--|--|

## DISCUSIÓN

"Tal como se describe en la bibliografía, en este estudio los trastornos funcionales esofágicos fueron más prevalentes en el sexo femenino" (Kessing.B. (2015). Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.p.1089-1095), "presentándose a edades comprendidas entre los 5 a 18 años, resaltando que en pirosis funcional la edad de inicio fue mayor, esto probablemente relacionado a que la mayor relación entre pirosis funcional encontrada en varios estudios entre pirosis funcional y trastornos psiquiátricos, sobre todo ansiedad y depresión, y a que estos últimos son más prevalentes en adolescentes y no tanto en preescolares." (Mohammad.S. (2019). Depression and anxiety in patients with gastroesophageal reflux disorder with and without chest pain. *Cureus*.p.11)

En cuanto a las comorbilidades llama la atención que el 28.5% de los pacientes con trastornos funcionales esofágicos presentan trastornos alérgicos, entre ellos asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria. "Varios estudios, entre ellos la revisión sistemática realizada por Friesen y cols., indican la relación que puede existir entre los trastornos funcionales gastrointestinales y las enfermedades alérgicas." (Friesen.C. (2021). Update on the Role of Allergy in Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Clinical Perspective. *Nutrients*.p.2056). "En la fisiopatología de los trastornos funcionales intervienen componentes neurológicos, endocrinológicos, psicológicos e inmunológicos, y dentro de este último se incluye a los trastornos alérgicos, puesto que al activarse los mastocitos y eosinófilos liberan mediadores que pueden estimular los nervios aferentes y enviar señales dolorosas, además de sensibilizar a estos nervios produciendo hiperalgesia visceral y alterando la función electromecánica." (Barbara.G. (2004). Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*.p.693-702). Este sería un tema interesante para estudios posteriores puesto que en este caso no fue el objetivo de la presente investigación.

Encontramos una mayor proporción de trastornos psiquiátricos en los fenotipos de esófago hipersensible y pirosis funcional, pero no encontramos una asociación estadísticamente significativa al comparar la presencia de comorbilidades psiquiátricas entre los tres fenotipos de ERNE; así también, al calcular el riesgo relativo ninguno de los fenotipos de ERNE mostró un mayor riesgo de presentar algún trastorno psiquiátrico. Esto no concuerda con lo descrito por Sawell, Tavarino y Kessing en sus estudios, en donde hallaron asociaciones estadísticamente significativas sobre todo entre trastornos psiquiátricos y pirosis funcional, recordando que en esta última ninguno de los síntomas tiene asociación con los episodios de reflujo, fisiológico o no, observado en la pH impedanciometría.

El hecho de que en el presente estudio no se haya encontrado una asociación estadísticamente significativa entre los trastornos esofágicos funcionales y alteraciones neuropsiquiátricas nos debe llevar a buscar nuevas explicaciones a entidades como esófago hipersensible o pirosis funcional, puesto que si bien el componente psiquiátrico forma parte de la fisiopatología de estos, "el dato de que únicamente el 37% a 68% de los pacientes respondan favorablemente a terapia con neuromoduladores como antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina"

(Faure.C. (2023). *Pediatric neurogastroenterology: Gastrointestinal motility disorders and disorders of gut brain interaction in children*. Springer International Publishing.p.439-456) debe hacernos pensar que existen otros factores que influyen en los trastornos funcionales y que aún no están elucidados.

## CONCLUSIÓN

No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los distintos fenotipos de ERNE y trastornos neuropsiquiátricos, así como tampoco ninguno de los fenotipos confirió mayor riesgo de padecer una condición neuropsiquiátrica. Más estudios hacen falta en este campo para encontrar otros factores que influyan en la fisiopatología de los desórdenes esofágicos funcionales para poder mejorar el manejo de estas entidades.

## LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio se vio limitado por el pequeño tamaño de la muestra y por el carácter retrospectivo del mismo, puesto que esto último no permite tener control total sobre las variables incluidas en esta investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. (2019). *Paediatr Int Child Health*. 39(1):7–12.
2. Mahoney, L. B., Nurko, S., & Rosen, R. (2017). The prevalence of Rome IV nonerosive esophageal phenotypes in children. *The Journal of Pediatrics*, 189, 86–91.
3. Nikaki, K., Woodland, P., & Sifrim, D. (2016). Adult and paediatric GERD: diagnosis, phenotypes and avoidance of excess treatments. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 13(9), 529–542.
4. Bingham, S. M., & Muniyappa, P. (2020). Pediatric gastroesophageal reflux disease in primary care: Evaluation and care update. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 50(5), 100784.
5. Bai, P., Bano, S., Kumar, S., Sachdev, P., Ali, A., Dembra, P., Bachani, P., Shahid, S., Jamil, A., & Rizwan, A. (2021). Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression. *Cureus*. 13(5).
6. Huerta-Iga, F., Bielsa-Fernández, M. V., Remes-Troche, J. M., Valdovinos-Díaz, M. A., & Tamayo-de la Cuesta, J. L. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de gastroenterología de Mexico*, 81(4), 208–222.
7. Tawil, J., & Fass, R. (2020). El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. Enseñanzas de ROMA IV. *Acta gastroenterologica Latinoamericana*, 50(1).
8. Savarino, E., Zentilin, P., & Savarino, V. (2013). NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 371–380.
9. Kessing, B. F., Bredenoord, A. J., Saleh, C. M., & Smout, A. J. P. M. (2015). Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(6), 1089-1095.e1.
10. Rao, S. S. C., Lee, Y. Y., & Ghoshal, U. C. (Eds.). (2019). *Clinical and Basic Neurogastroenterology and Motility*. Academic Press. 17 – 28.
11. Faure, C., Thapar, N., & Di Lorenzo, C. (Eds.). (2023). *Pediatric neurogastroenterology: Gastrointestinal motility disorders and disorders of gut brain interaction in children* (3a ed.). Springer International Publishing. 439 – 456
12. Paul, S., Abbas, M. s., Nassar, S. T., Tasha, T., Desai, A., Bajgain, A., Ali, A., Dutta, C., Pasha, K., & Khan, S. (2022). Correlation of anxiety and depression to the development of gastroesophageal disease in the younger population. *Cureus*.
13. Kim, S. Y., Kim, H.-J., Lim, H., Kong, I. G., Kim, M., & Choi, H. G. (2018). Bidirectional association between gastroesophageal reflux disease and depression: Two different nested case-control studies using a national sample cohort. *Scientific Reports*, 8(1).
14. Mohammad, S., Chandio, B., Soomro, A. A., Lakho, S., Ali, Z., Ali Soomro, Z., & Shaukat, F. (2019). Depression and anxiety in patients with gastroesophageal reflux disorder with and without chest pain. *Cureus*. 11(11)
15. Choi, J. M., Yang, J. I., Kang, S. J., Han, Y. M., Lee, J., Lee, C., Chung, S. J., Yoon, D. H., Park, B., & Kim, Y. S. (2018). Association between anxiety and depression and gastroesophageal

- reflux disease: Results from a large cross-sectional study. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(4), 593–602.
16. He, M., Wang, Q., Yao, D., Li, J., & Bai, G. (2022). Association between psychosocial disorders and gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 28(2), 212–221.
  17. Haji Seyed Javadi, S. A., & Shafikhani, A. A. (2017). Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electronic physician*, 9(8), 5107–5112.
  18. Miao, Y., Yuan, S., Li, Y., Chen, J., Li, X., Larsson, S. C., & Zhang, Q. (2022). Bidirectional association between major depressive disorder and gastroesophageal reflux disease: Mendelian randomization study. *Genes*, 13(11), 2010.
  19. Remes-Troche, J., & Ramírez-Cervantes, K. (2011). ¿Si no hay ácido no hay pirosis? Nuevos mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista de Gastroenterología de México*, 76, 237-246.
  20. Tangen, T. (2002). Are Anxiety and Depression related to gastrointestinal symptoms in the general population? *Scand J Gastroenterol*.p.37
  21. Fass, R., & Tougas, G. (2002). Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut*, 51(6), 885–892.
  22. Mainie, I. (2006). Acid and non-acid reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicentre study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut*, 55(10), 1398–1402.
  23. Garrigues, V., & Ponce, J. (2008). Aspectos menos conocidos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: pirosis funcional y reflujo no ácido. *Gastroenterología y hepatología*, 31(8), 522–529.
  24. Friesen, C., Colombo, J., & Schurman, J. (2021). Update on the Role of Allergy in Pediatric Functional Abdominal Pain Disorders: A Clinical Perspective. *Nutrients*, 13(6), 2056.
  25. Barbara, G., Stanghellini, V., De Giorgio, R., Cremon, C., Cottrell, G. S., Santini, D., Pasquinelli, G., Morselli-Labate, A. M., Grady, E. F., Bunnett, N. W., Collins, S. M., & Corinaldesi, R. (2004). Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 126(3), 693-702.