

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y comorbilidad

Gustavo A. Torres-Barrera 

Instituto de Salud Digestiva, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León, México

Resumen

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los problemas más frecuentes en la consulta del especialista en gastroenterología. La presencia de ciertas condiciones, como la obesidad, la cirugía bariátrica, el tratamiento farmacológico de la obesidad con los nuevos agonistas de los receptores del glucagón y las enfermedades respiratorias, como el asma y la apnea obstructiva del sueño, incrementan el riesgo de tener ERGE. Los mecanismos fisiopatológicos involucran un incremento en el gradiente transdiafragmático y el deterioro de los mecanismos de defensa, como la integridad de la unión esofagogástrica, la presión del esfínter esofágico inferior y la barrera epitelial. Adicionalmente, el enfoque de estos pacientes en sus síntomas esofágicos o hipervigilancia, asociado a ansiedad y depresión, incrementa la percepción sintomática. El tratamiento debe ir dirigido a corregir los mecanismos de defensa afectados, con cambios en el estilo de vida, disminución de peso, mejoría de los problemas pulmonares concomitantes y uso de neuromoduladores en aquellos casos en los que la ansiedad y la depresión tengan un papel relevante en los síntomas.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico. Obesidad. Asma. Apnea obstructiva del sueño. Cirugía bariátrica.

Gastroesophageal reflux disease and comorbidity

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is one of the most common problems seen in gastroenterologist office. The presence of certain conditions such as obesity, bariatric surgery, pharmacological treatment of obesity with new glucagon receptor agonists, and respiratory diseases such as asthma and obstructive sleep apnea increase the risk of GERD. The pathophysiological mechanisms involve an increase in the transdiaphragmatic gradient and the deterioration of defense mechanisms such as the integrity of the esophageal gastric junction, lower esophageal sphincter pressure, and the epithelial barrier. Additionally, these patients' focus on their esophageal symptoms or hypervigilance, associated with anxiety and depression, increase symptom perception. Treatment should be aimed at correcting the affected defense mechanisms, with lifestyle changes, weight loss, improvement in concomitant lung problems, and the use of neuromodulators in cases where anxiety and depression play a significant role in the symptoms.

Keywords: Esophageal reflux. Obesity. Asthma. Obstructive sleep apnea. Bariatric surgery.

*Correspondencia:

Gustavo A. Torres-Barrera
E-mail: gustavotorresb@gmail.com

Fecha de recepción: 02-06-2025

Fecha de aceptación: 09-08-2025

DOI: 10.24875/CGM.25000007

Disponible en línea: 10-12-2025

Clín. Gastroenterol. Méx. 2025;1(3):292-302

www.clinicagastroenterologiademexico.com

3081-4928 / © 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un problema altamente prevalente. En las siguientes páginas se analizará el papel que tienen la obesidad y los procedimientos bariátricos en la generación de RGE. También se revisará la evidencia de la asociación entre síntomas respiratorios y reflujo, y su impacto en el abordaje diagnóstico y en el tratamiento. Por último, se mencionarán algunos aspectos relevantes de la relación entre RGE y trastornos psiquiátricos.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y obesidad

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es uno de los problemas más frecuentes en la consulta. Sus factores etiológicos son múltiples, pero uno de los más importantes es la obesidad. En México, la prevalencia de obesidad es de las más altas del mundo; en una encuesta reciente en adultos, se encontró una prevalencia de obesidad del 36.9% y de sobrepeso del 38.3%¹. La obesidad fue más frecuente en las mujeres entre la cuarta y la quinta décadas de la vida¹. Los síntomas de reflujo son más habituales en los pacientes obesos y se ha encontrado una relación entre el índice de masa corporal y la presencia de síntomas de reflujo². Los síntomas se han relacionado particularmente en pacientes con obesidad central. La adiposidad central también se ha encontrado como factor de riesgo para el desarrollo de esófago de Barrett y de adenocarcinoma³. Adicionalmente, los cambios en el estilo de vida, en particular la reducción de peso, tienen un efecto positivo en los síntomas de reflujo⁴.

Fisiopatología del RGE en la obesidad

El sobrepeso y la obesidad incrementan significativamente el riesgo de RGE y sus complicaciones; sin embargo, hay controversia sobre la fisiopatología del RGE en los pacientes obesos, pues los mecanismos involucrados son múltiples.

La integridad de la unión esofagogástrica (UEG) y la localización intraabdominal del esfínter esofágico inferior (EEI) son factores extrínsecos que tienen un papel relevante en los mecanismos antirreflujo. El incremento en la presión intraabdominal con el sobrepeso aumenta el gradiente transdiafragmático, y con ello es mayor la posibilidad de formación de una hernia hiatal, la cual a su vez se asocia a una presión baja del EEI (el factor intrínseco antirreflujo) (Fig. 1). En los pacientes con

hernia hiatal, la disminución del vigor de la contracción del diafragma crural en la inspiración (factor extrínseco) se encontró como el factor más importante asociado a reflujo⁵. Adicionalmente, la obesidad incrementa las relajaciones transitorias del EEI, que son el mecanismo más importante en el reflujo⁶. También se ha estudiado el papel que tiene la grasa intraabdominal, en particular la localizada en la proximidad de la UEG. En un estudio *in vitro* con células grasas obtenidas en cirugías de pacientes obesos y de pacientes con peso normal se encontró que las de los pacientes obesos estimulan la generación de interleucinas inflamatorias que producen un deterioro en la integridad de la mucosa del esófago, lo que se manifiesta como dilatación de los espacios intercelulares⁷ (Fig. 1).

Otros factores humorales de los pacientes obesos se han relacionado con RGE. Los niveles elevados de leptina en los pacientes con RGE tuvieron relación con una mayor gravedad de la esofagitis, y por otro lado se ha encontrado una correlación inversa entre los niveles de grelina y el RGE. La incidencia de cáncer de esófago se ha incrementado significativamente en las últimas décadas. Los niveles séricos de adiponectina, un péptido producido por el tejido adiposo, se han encontrado elevados en el esófago de Barrett, que es una lesión precursora de cáncer de esófago⁸. La adiponectina se secreta en tres formas multiméricas: de bajo peso molecular, de peso molecular medio y de alto peso molecular. La adiponectina de bajo peso molecular tiene efectos antiinflamatorios y se ha observado que sus niveles elevados disminuyen el esófago de Barrett en los pacientes con RGE⁹.

La motilidad del cuerpo esofágico tiene un papel significativo en el aclaramiento del ácido. Existe discrepancia en los resultados de los estudios manométricos del esófago realizados en pacientes obesos. La dismotilidad esofágica se ha observado en más de la mitad de los pacientes obesos; el hallazgo más frecuente ha sido la hipomotilidad del cuerpo esofágico. Sin embargo, en una serie más reciente en la que se utilizó un equipo de alta resolución y se clasificó según la clasificación de Chicago 3.0, la prevalencia de dismotilidad fue mayor en los sujetos de peso normal en comparación con los obesos. Además, se encontró que los síntomas esofágicos fueron más frecuentes en los obesos, pero estos estaban relacionados con reflujo¹⁰. En un estudio en pacientes con obesidad mórbida evaluados antes de una cirugía bariátrica se encontró una alta prevalencia (34%) de alteraciones motoras¹¹. Recientemente se han publicado unos valores normativos de manometría esofágica en pacientes obesos, según los cuales se sugiere



Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la generación de reflujo en el paciente obeso. ROS: radicales de oxígeno reactivos; UEG: unión esofagogástrica.

que algunos trastornos motores, como la obstrucción funcional, pueden sobrediagnosticarse, ya que en los pacientes obesos se encontraron valores mayores de la integral de relajación y de la integral de la contracción distal¹². Estos hallazgos se demostraron también en otro estudio realizado en pacientes obesos sin síntomas y sin evidencia endoscópica de RGE, los valores encontrados en la manometría esofágica de alta resolución no difirieron significativamente del grupo control de peso normal, excepto por una mayor presión intragástrica y, en consecuencia, un gradiente transdiafragmático elevado. Igualmente se documentó una integral de relajación promedio de 17, superior al valor de 15 de la clasificación de Chicago 4.0. En este mismo estudio se establecieron valores normativos para el estudio del pH y la impedancia, y se documentó un mayor tiempo de exposición al ácido, y un incremento del número total y posprandial de episodios de reflujo, con valores que corresponderían a un reflujo limítrofe de acuerdo con el consenso de Lyon 2.0¹³. Se puede concluir que la peristalsis esofágica de los pacientes obesos no es significativamente diferente de la de los sujetos sanos. Por otra parte, el estudio de manometría esofágica de alta resolución es importante en la evaluación

preoperatoria de los pacientes obesos para cirugía bariátrica, ya que el hallazgo de un esfínter hipotónico evidencia una predisposición a presentar RGE o una alteración motora grave del cuerpo del esófago puede modificar el tipo de cirugía a realizar¹⁴. Los pacientes con RGE tienen con mayor frecuencia gastroparesia, lo que se ha identificado hasta en el 30% de los sujetos. En los pacientes obesos con RGE no se ha documentado una diferencia significativa del vaciamiento gástrico a sólidos en comparación con los sujetos de peso normal¹⁵.

Nuevos fármacos en el manejo de la obesidad y su efecto en la ERGE

El tratamiento farmacológico de la obesidad ha tenido una evolución notable en años recientes con la identificación de los péptidos similares al glucagón tipo 1 (GLP-1), hormonas gastrointestinales derivadas del intestino y secretadas posterior a la ingesta de las comidas, que poseen un efecto insulíntrópico (incretinas). Los estudios sobre estos péptidos llevaron al desarrollo de los agonistas de los receptores de GLP-1 (GLP-1 As), y en 2005 se aprobaron para el tratamiento

de la diabetes *mellitus* tipo 2. Con el uso de estos fármacos se observó además saciedad y disminución de la ingesta calórica, lo que ha motivado su uso en los pacientes obesos no diabéticos. En 2014, la liraglutida fue el primer GLP-1 As aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América para el tratamiento de la obesidad, y posteriormente, en 2022, lo fueron la semaglutida y la tirzepatida. Estos fármacos tienen una elevada frecuencia de efectos adversos gastrointestinales (náusea 42.23%, vómito 21.90% y diarrea 21.93%)¹⁶ que están relacionados con los efectos fisiológicos centrales y periféricos. Se han identificado receptores de GLP-1 en el plexo mientérico, y la unión a estos receptores inhibe la actividad vagal, retrasa el vaciamiento gástrico y reduce la fase III del complejo migratorio antroduodenal; esto se ha observado que es más acentuado con los GLP-1 As de acción rápida¹⁷.

En una revisión sistemática y metaanálisis se encontró que la administración de liraglutida disminuye el vaciamiento gástrico en comparación con placebo, y no se observó este mismo efecto en los estudios con semaglutida y placebo. Se ha reportado que el vaciamiento gástrico disminuye más con el uso de los GLP-1 As de acción rápida¹⁸. El retraso en el vaciamiento gástrico es un reconocido factor predisponente para el RGE, y la distensión gástrica secundaria incrementa las relajaciones transitorias del EEI, que es el mecanismo fisiopatológico más reconocido. A pesar de que estos factores son mecanismos frecuentes de reflujo, los síntomas de RGE no estuvieron dentro de los más frecuentes eventos adversos de estos fármacos¹⁹. En un estudio que comparó lixisenatida versus liraglutida (GLP-1 As de acción corta y larga) no se encontraron anomalías en la peristalsis esofágica, en la presión basal ni en la relajación del EEI. El vaciamiento gástrico medido por la prueba de aliento se observó significativamente retrasado con el uso de ambos fármacos. En este mismo trabajo se realizó un estudio ambulatorio de pH antes y después del tratamiento e inesperadamente no se demostró una diferencia significativa pre- y postratamiento con ambos fármacos¹⁹. Sandhu et al.²⁰ analizaron si estar recibiendo un GLP-1 As era un factor predisponente para tener reflujo anormal. Estudiaron 457 pacientes a los que realizaron un estudio ambulatorio de pH, de los cuales 59 estaban recibiendo un GLP1 As. Estos pacientes no tuvieron más síntomas de reflujo ni tuvieron más estudios anormales. Por lo tanto, el uso de GLP1 As no parece ser un predictor de reflujo anormal. En un estudio de fase 3 con tirzepatida, los efectos adversos más frecuentes

fueron gastrointestinales (náusea, diarrea y estreñimiento), pero los síntomas de reflujo se presentaron solo en el 6.6% de 250 pacientes que recibieron tirzepatida, frente al 2.4% de 292 que recibieron placebo²¹. Por otro lado, los síntomas de RGE se reportaron con más frecuencia en un estudio realizado con tres dosis de liraglutida en pacientes diabéticos, con una diferencia significativa²². El orforglipron es un nuevo GLP-1 As no peptídico en desarrollo para el manejo de la obesidad y la diabetes tipo 2. En un estudio de fase 2 aleatorizado y doble ciego en pacientes obesos con cuatro dosis de orforglipron, los efectos adversos observados fueron, como con otros fármacos de este grupo, predominantemente gastrointestinales (náusea, vómito, constipación, diarrea y también RGE). Como con otros GLP-1 As, se observó una correlación directa entre la dosis y la gravedad de los efectos adversos²³. Sobre este mismo fármaco se realizó posteriormente un metaanálisis que halló resultados similares en cuanto a los efectos colaterales, particularmente RGE²⁴. Dado que algunos de los GLP-1As incrementan la posibilidad de tener RGE o su exacerbación, y considerando la relación del reflujo con el cáncer de esófago, se llevó a cabo un metaanálisis para evaluar el riesgo de cáncer de esófago en pacientes que han recibido este tipo de fármacos²⁶. El metaanálisis incluyó seis estudios con un total de 13,391 pacientes. No se encontró un incremento en la incidencia de neoplasias de esófago con el uso de GLP-1 As²⁵. De acuerdo con las publicaciones sobre los diferentes GLP-1As, el uso de estos fármacos es seguro y los efectos adversos más comunes son gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, constipación y, menos frecuentemente, RGE. En los pacientes con datos sugestivos de gastroparesia y reflujo se recomienda el incremento de la dosificación con lapsos más prolongados y usar dosis menores inicialmente.

Rol de la cirugía bariátrica en el control de la ERGE

Dada la alta prevalencia de obesidad y de RGE en esta población, la frecuencia de esta combinación es cada vez más frecuente. El papel de la cirugía antirreflujo en el tratamiento de la ERGE en los pacientes obesos ha sido controvertido. En la funduplicatura laparoscópica se ha reportado una mayor dificultad técnica para la realización de la funduplicatura y una elevada recurrencia sintomática en los pacientes con sobrepeso y obesidad (9.5%), comparados con el grupo de pacientes con peso normal (3.04%), pero la

Tabla 1. Recurrencia de reflujo gastroesofágico posterior a funduplicatura laparoscópica en un seguimiento a largo plazo de 11 años en pacientes con sobrepeso y obesidad frente a controles con peso normal

Recurrencia	Todos (n = 201)	Peso normal (n = 43)	Sobrepeso (n = 89)	Obesidad (n = 69)
> 5.8% exposición al ácido	27	1	7	19
Esofagitis erosiva	55 (27.3%)	5 (11.6%)	19 (21.3%)	31 (44.9%)
Reoperación	7	0	1	6

Tomada y modificada de Schietroma et al.²⁷.

incidencia de complicaciones posoperatorias es semejante en los pacientes obesos y no obesos²⁷. En un estudio con seguimiento a más largo plazo, en el que adicionalmente se realizó un estudio ambulatorio de pH, se documentó una mayor recurrencia de síntomas y una evidencia objetiva de reflujo por estudio de pH en los pacientes obesos operados de funduplicatura laparoscópica comparados con los no obesos²⁶ (Tabla 1). Se especula que el incremento de la presión intraabdominal en los pacientes obesos afecta la funduplicatura y condiciona un desmantelamiento del mecanismo antirreflujo. Debido a esto, la obesidad se considera como una contraindicación relativa para la cirugía antirreflujo. Por tal motivo, la cirugía bariátrica es la opción quirúrgica más aceptada por los cirujanos.

La cirugía bariátrica más realizada es la manga gástrica; sin embargo, esta cirugía se ha asociado a exacerbación del reflujo en los pacientes que ya lo tenían previamente o a la aparición de reflujo *de novo* en quienes no lo tenían. En un metaanálisis de cuatro estudios realizado por Qumseya et al.²⁸, la aparición de reflujo *de novo* se observó en el 40% de los pacientes. Yeung et al., en otro metaanálisis, encontraron reflujo *de novo* en el 23% y exacerbación del reflujo previo en el 19%. Son numerosos los mecanismos que se han propuesto para explicar esta situación. La disminución de la capacidad gástrica y la pérdida del *fundus* favorecen un incremento en la presión intragástrica. La formación de una zona de estrechez en la incisura angular, el espasmo pilórico y el potencial daño al nervio vago producen retraso en el vaciamiento gástrico. También los cambios anatómicos producidos en la UEG, con pérdida del ángulo de His y la sección de las fibras musculares que conforman el EEI, debilitan el mecanismo antirreflujo de la UEG (Fig. 2).

En la evaluación preoperatoria de los pacientes obesos candidatos a una manga gástrica se recomienda realizar un estudio endoscópico superior. Los pacientes con esofagitis en la endoscopia tienen una mayor

probabilidad de desarrollar reflujo y complicaciones del reflujo, por lo que deberá valorarse la alternativa de un *bypass* gástrico en estos casos. La endoscopia posoperatoria se recomienda realizarla para la detección de complicaciones del reflujo, como esófago de Barrett y en consecuencia adenocarcinoma esofágico. En una revisión sistemática y metaanálisis, Qumseya et al.²⁸ observaron la aparición de esófago de Barrett *de novo* en el 11.6% de los pacientes, con y sin síntomas de reflujo, lo que confirma la necesidad de un seguimiento periódico. Se encontró además la aparición de esofagitis con un incremento del 13% cada año²⁸. No hay un consenso en cuanto a la necesidad de llevar a cabo estudios de manometría esofágica de alta resolución y de pH ambulatorio previamente a una cirugía bariátrica, aunque la evidencia de varias publicaciones sugiere que los hallazgos de estas pruebas diagnósticas pueden ayudar a seleccionar el mejor método en cada caso y evitar la aparición de complicaciones tardías posoperatorias²⁹.

El *bypass* en Y de Roux es una cirugía eficaz en el tratamiento de la obesidad. Se considera el procedimiento de elección en los pacientes obesos con RGE concomitante y es la cirugía recomendada por la mayor parte de los cirujanos para este grupo de pacientes, con resolución de los síntomas de RGE, aunque también se reporta su aparición *de novo*. En un estudio se encontró como factor predisponente para la persistencia o la aparición de síntomas de reflujo la ganancia de peso en el posoperatorio³⁰. En un estudio sistemático y metaanálisis sobre pacientes operados de *bypass* se demostró una remisión de los síntomas de reflujo en el 47%, con un 39.5% que no mostraron ningún cambio. Varios mecanismos se han propuesto para la falta de mejoría o la aparición *de novo* de síntomas de RGE, como la estenosis de la anastomosis, un gran nuevo estómago, la presencia de fístula gastro-gástrica y el síndrome de antro retenido con la generación de hipergastrinemia, y por consecuencia estimulación de la secreción de ácido³¹. De acuerdo

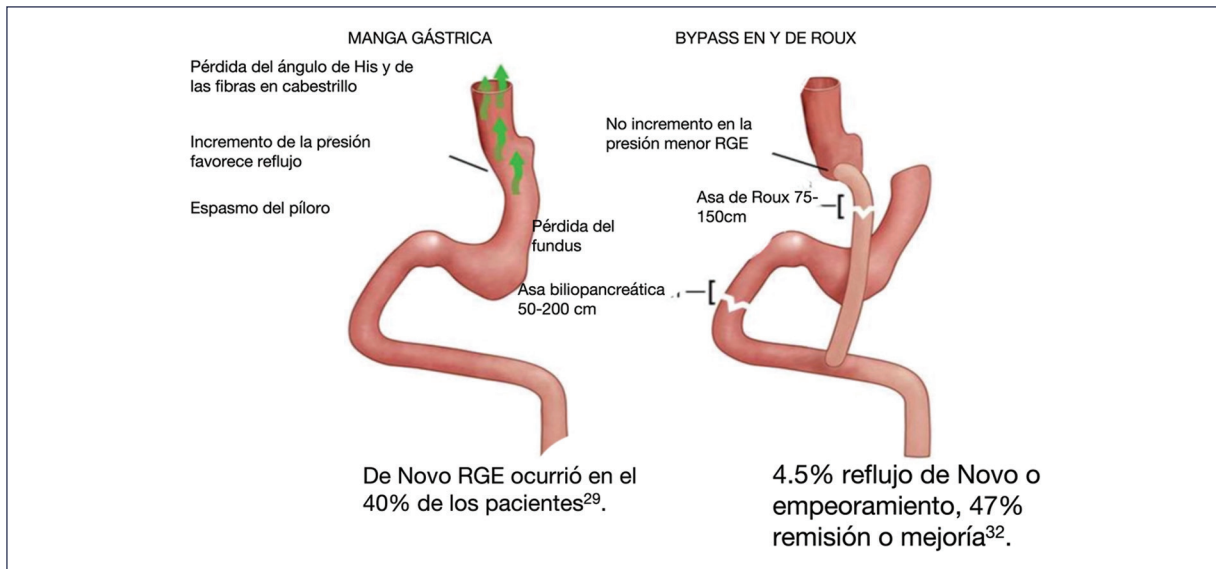


Figura 2. Reflujo gastroesofágico (RGE) posoperatorio tras manga gástrica y *bypass* en Y de Roux, mecanismo fisiopatológico y prevalencia.

con las guías de la American Gastroenterological Association (AGA), en el tratamiento del RGE en el paciente obeso tiene un papel importante la pérdida de peso, aunada a otras recomendaciones posturales y dietéticas. En cuanto al tratamiento quirúrgico, la recomendación de un *bypass* gástrico como cirugía preferente en los pacientes obesos no es un tema totalmente resuelto, y los pacientes, por lo tanto, deben estar informados de los cambios anatómicos permanentes y de los riesgos de la cirugía bariátrica.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico y trastornos respiratorios

Asma

El asma es uno de los problemas respiratorios más comunes en la clínica, y el RGE es una de las afecciones más frecuentemente asociadas al asma y puede tener influencia en el curso de la enfermedad. Asma, laringitis crónica y alteraciones dentales son parte de los síntomas extraesofágicos del reflujo. La asociación de RGE y asma ha sido extensamente estudiada. Havemann et al.³², en una revisión sistemática de artículos publicados de 1966 a 2006, encontraron una prevalencia promedio del 59% de síntomas de RGE en pacientes asmáticos, del 51% de estudios de pH anormales y del 37% de presencia de esofagitis erosiva (Tabla 2). Por otro lado, se encontró una prevalencia promedio del 3.9% de asma en sujetos con diagnóstico

de RGE. También se observó una correlación entre la gravedad del asma y la gravedad de la esofagitis en la endoscopia³² (Fig. 3). Se debe sospechar asma inducida por RGE en los pacientes que la inician en la edad adulta, en caso de asma de difícil control y cuando los síntomas sugestivos de reflujo preceden a una exacerbación del asma, con la ingesta de comidas abundantes, al acostarse o con la ingesta de alcohol.

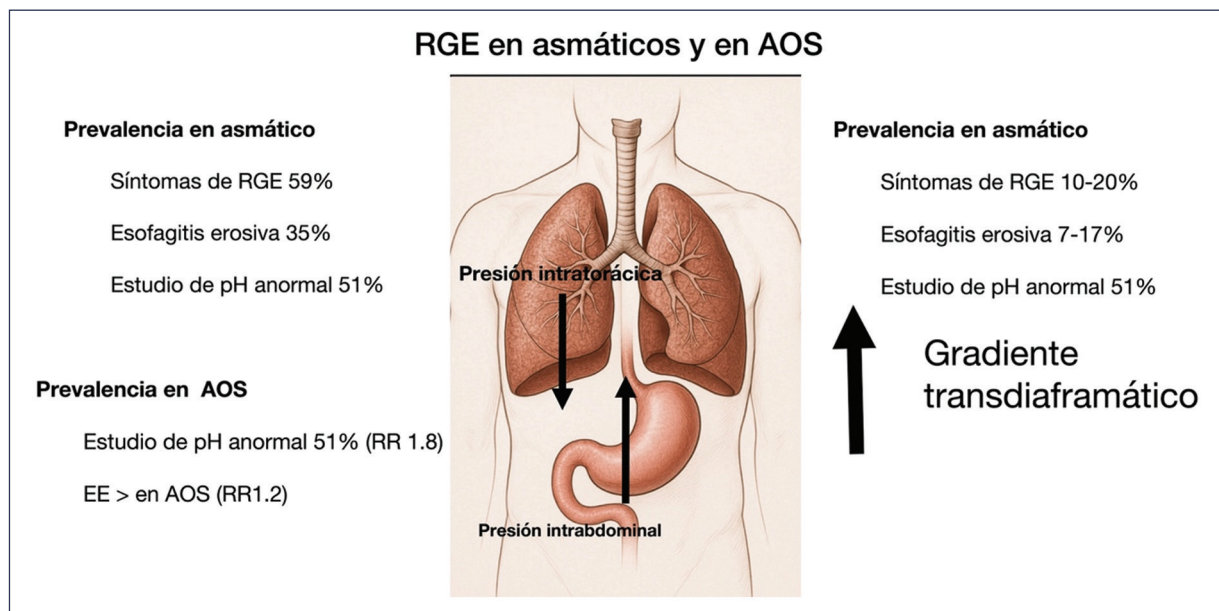
Son dos los mecanismos propuestos para explicar cómo se genera el asma en los pacientes con RGE: 1) reflujo directo a la vía aérea, lo cual produce inflamación y broncoespasmo, y 2) mecanismo reflejo, con la generación de broncoespasmo por la estimulación de receptores del esófago mediada por un reflejo vagal^{32,33}.

El asma es un factor predisponente del reflujo. El incremento de la presión negativa intratorácica, y con ello el aumento del gradiente transdiafragmático, favorecen el ascenso del contenido gástrico hacia el esófago. Adicionalmente, los fármacos broncodilatadores relajan el músculo liso y, por lo tanto, el EEI.

En el paciente asmático y con síntomas típicos de RGE se recomienda tratamiento empírico a doble dosis de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante 8 a 12 semanas. Sin embargo, la respuesta de los síntomas respiratorios y de las pruebas de función pulmonar ha sido conflictiva y discrepante en las diversas series publicadas, por lo que, de acuerdo con la revisión de Broers et al.³⁴, no hay suficiente evidencia para recomendar el uso empírico de IBP en el tratamiento del asma, aunque mencionan que puede ser de utilidad

Tabla 2. Prevalencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con asma con estudio ambulatorio de pH

Referencia	País	Tipo de estudio	Población	Reflujo anormal
Sontag et al., 1990	Estados Unidos	Transversal	Atención secundaria, clínica de asma	81%
Susiki et al., 1997	Japón	Transversal	Atención secundaria	72%
Vincent et al., 1997	Francia	Transversal	Atención secundaria	31.9%
Kiljander et al., 1999	Finlandia	Transversal	Atención secundaria, clínica de asma	53.3%
Carmona-Sánchez et al., 1999	México	Transversal	Atención secundaria, clínica de asma	75%
Compte et al., 2000	España	Transversal	Atención secundaria, clínica de asma	14.8%
Al-Asoom et al., 2003	Arabia Saudita	Transversal	Atención secundaria, clínica de asma	44%
Kiljander, 2004	Finlandia	Transversal	Atención secundaria	35.6%
Legget et al., 2005	Reino Unido	Transversal	Atención secundaria	55.8%

Tomada de Havemann et al.³².**Figura 3.** Prevalencia de reflujo gastroesofágico (RGE) en los pacientes asmáticos y con apnea obstructiva del sueño (AOS), y factores predisponentes para el reflujo^{33,42}.

en los pacientes con síntomas nocturnos. Por otro lado, en un metaanálisis se encontró que el uso de IBP puede generar la aparición de asma en los pacientes que los utilizan, y la exacerbación del asma al suspenderlos; se especula que el mecanismo es la generación de disbiosis y la hipersecreción de ácido al suspenderlos, respectivamente.

Los pacientes sin síntomas de RGE deben ser evaluados para documentar el reflujo³⁵. La cirugía antirreflujo para el manejo de las manifestaciones

extraesofágicas tiene una respuesta menos favorable que para los síntomas típicos. Las guías clínicas recientes del American College of Gastroenterology (ACG) recomiendan que la cirugía antirreflujo en el paciente asmático o con otras manifestaciones extraesofágicas solo debe llevarse a cabo cuando se haya demostrado objetivamente reflujo anormal (tiempo de exposición al ácido > 12% en 24 h) o una hernia hiatal > 4 cm³⁶. Con frecuencia la tos crónica es atribuida a RGE, y forma parte de los síntomas que se han

considerado en el Consenso de San Diego para el reflujo laringoesofágico, junto a la disfonía, el aclaramiento de la garganta, el exceso de moco y el dolor de garganta³⁷. En este consenso se establece la diferencia entre los síntomas laringofaríngeos y la enfermedad por reflujo laringofaríngeo, que requiere una demostración objetiva de reflujo anormal, ya sea por endoscopia o mediante un estudio ambulatorio de pH anormal, o con una respuesta positiva a una prueba terapéutica en pacientes con síntomas laringoesofágicos (SLE) y síntomas típicos. Establecer esta diferencia tiene relevancia, ya que el abordaje diagnóstico y terapéutico es diferente.

En el momento actual no existe un método diagnóstico que sea concluyente para establecer que el RGE es la causa de los síntomas extraesofágicos. La laringoscopia y la endoscopia son de poca utilidad, y los estudios ambulatorios de pH identifican la magnitud del RGE, pero no establecen la correlación con los síntomas³⁸. La mejoría significativa de los síntomas extraesofágicos no debe tomarse como una confirmación de que el reflujo es la causa de estos. El diagnóstico de tos asociada a RGE requiere una evaluación clínica, hallazgos endoscópicos, respuesta al tratamiento y resultados de los estudios de pH³⁸. El manejo de la tos asociada a RGE, al igual que en las manifestaciones típicas, consiste en cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. El manejo con IBP no ha mostrado la misma eficacia que para los síntomas típicos. En un metaanálisis de cinco estudios sobre IBP controlados con placebo para el manejo de la tos crónica no se encontró una diferencia significativa. Otras terapias, como los alginatos, los neuromoduladores, la terapia cognitiva y la hipnoterapia pueden tener un papel en el manejo de la tos asociada a RGE. En cuanto al tratamiento quirúrgico de la tos y los síntomas laríngeos, la respuesta es variable de acuerdo con una revisión sistemática que incluyó 27 artículos. Una buena respuesta al uso de IBP se asocia a una respuesta satisfactoria a la cirugía antirreflujo. De acuerdo con la guía clínica de la American Gastroenterological Association (AGA) sobre el tratamiento quirúrgico de las manifestaciones extraesofágicas del RGE, la tos crónica y los síntomas laríngeos mejoran en poblaciones altamente seleccionadas, como los pacientes con síntomas típicos concomitantes, los que presentan una respuesta favorable con IBP y los que tienen un reflujo significativamente anormal (> 12% de exposición al ácido en 24 h)³⁹.

Apnea obstructiva del sueño (AOS)

Es un trastorno caracterizado por un colapso laríngeo repetitivo inducido por el sueño, con cese del flujo de aire. La apnea obstructiva del sueño (AOS) forma parte de la comorbilidad frecuente asociada a RGE. La prevalencia de la AOS en los Estados Unidos de América es de aproximadamente un 15% en los hombres y un 5% en las mujeres. La AOS se asocia en particular al reflujo nocturno, de acuerdo con un estudio reciente que analizó la frecuencia de RGE nocturno en dos cohortes, una de 822 sujetos diagnosticados con AOS moderada a grave y otra de 738 sujetos de la población general⁴⁰. La frecuencia de RGE en los pacientes con AOS oscila entre el 54% y el 76%. Wang et al.⁴¹, en un estudio retrospectivo de una base de datos nacional, encontraron que los pacientes con AOS no solo tenían una mayor frecuencia de RGE (32% vs. 15% en pacientes sin AOS), sino también un mayor riesgo de esófago de Barrett (64.6 por 10,000 en los pacientes con AOS vs. 18.8 por 10,000 en los que no tenían AOS). Igualmente, la estenosis esofágica se observó más en los pacientes con AOS⁴¹. La asociación con sobrepeso y obesidad es frecuente en los pacientes con AOS, con un incremento de la presión intraabdominal. En la AOS hay también un incremento en la presión negativa intratorácica, que se suma al incremento de la presión intraabdominal y, por lo tanto, aumenta el gradiente transdiafragmático y el reflujo. Esta interrelación de RGE y AOS se ha demostrado en estudios en los que el tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea reduce particularmente el reflujo nocturno^{42,43}, así como en estudios en los que los pacientes con RGE tratados con omeprazol muestran mejoría de los síntomas de AOS.

El mecanismo fisiopatológico por el cual los pacientes con AOS tienen más RGE se desconoce. Se propone que la AOS puede generar distensión gástrica, retraso en el vaciamiento gástrico, relajaciones transitorias del EEI e incremento del gradiente transdiafragmático. La AOS está relacionada, epidemiológica y fisiopatológicamente, con el asma y la rinosinusitis, y junto con la RGE constituyen lo que se denomina síndrome CORE. Por lo anterior, estas afecciones no deben ser tratadas de forma separada. El tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea mejora la evolución de estos pacientes⁴⁴.

ERGE y trastornos psiquiátricos

Los factores psicológicos impactan significativamente la percepción de los síntomas en las

enfermedades crónicas. En las enfermedades esofágicas se ha observado una discrepancia entre la gravedad de los síntomas y las alteraciones encontradas en los estudios de pH y de manometría. La ansiedad se ha asociado con una mayor gravedad de los síntomas. En un estudio publicado por Kessing et al.⁴⁵, los pacientes con puntuaciones de ansiedad más altas refirieron una mayor intensidad de los síntomas (dolor precordial y pirosis), pero no un mayor número de síntomas. Los niveles de ansiedad se encontraron más altos en los sujetos con pirosis funcional. En este mismo estudio se analizó también el efecto de la depresión sobre los síntomas, y no se encontró que influyera en su percepción ni en su gravedad⁴⁵. En un estudio retrospectivo y transversal de una serie de pacientes en Corea sometidos a endoscopia superior, se analizó la presencia de ansiedad y depresión en tres grupos de pacientes con reflujo: 1) pacientes con esofagitis erosiva, 2) pacientes con reflujo no erosivo y 3) pacientes asintomáticos con esofagitis erosiva. La ansiedad y la depresión se observaron con mayor frecuencia en los pacientes con reflujo que en el grupo control, y particularmente en los pacientes con reflujo no erosivo. Es interesante que los pacientes asintomáticos con esofagitis erosiva no tuvieron alteraciones psicológicas significativas⁴⁶. En un estudio más reciente se analizó la correlación de la RGE con la ansiedad y la depresión mediante regresión logística⁴⁸. Se demostró una correlación significativa entre el grado de ansiedad y depresión con los valores de los estudios ambulatorios de pH. Se observaron mayores acidez, tiempo de exposición al ácido y número de episodios de reflujo en los pacientes con niveles de ansiedad⁴⁷ más elevados⁴⁸, lo que sugiere que una mayor exposición al ácido crónicamente genera un mayor grado de ansiedad. Por otro lado, Losa et al.⁴⁸ demostraron niveles más altos de ansiedad y depresión en los sujetos con esófago hipersensible, pirosis funcional y reflujo no erosivo, y al mismo tiempo encontraron una mayor percepción de los estímulos dolorosos⁴⁸.

En 2018, el grupo de Northwestern elaboró un cuestionario de 15 elementos, la *Esophageal Hypervigilance-Anxiety Score* (EHAS), para medir el grado de hipervigilancia y ansiedad en pacientes con enfermedades esofágicas⁴⁹. Esta herramienta ha sido traducida y validada en varios idiomas. Guadagnoli et al.⁵⁰, en un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a un estudio de pH inalámbrico, utilizaron la EHAS para evaluar la hipervigilancia en diferentes grados de exposición al ácido y de correlación sintomática. No encontraron diferencia en el estado de

hipervigilancia entre los pacientes con reflujo fisiológico y aquellos con exposición anormal, y tampoco observaron diferencia en los que tuvieron un índice de síntoma significativo en comparación con los que tuvieron un índice negativo. El estudio confirma que la hipervigilancia es un proceso psicológico presente en todo el espectro de los pacientes con reflujo, y no solo en los que tienen hipersensibilidad o pirosis funcional⁵⁰. Más recientemente, este mismo grupo estableció y validó un cuestionario más corto, de siete elementos (EHAS 7), para que su uso sea más fácil en la clínica⁵¹. El estado de hipervigilancia es una condición psicológica que impacta en la percepción y la exacerbación de los síntomas en las enfermedades esofágicas. Los estímulos percibidos por las terminaciones nerviosas aferentes del vago son procesados en el sistema nervioso central. La hipervigilancia y la ansiedad contribuyen a la hipersensibilidad y disminuyen la calidad de vida.

El tratamiento de los pacientes con ERGE y ansiedad debe contemplar la coexistencia de estas dos condiciones. En los pacientes con trastornos funcionales esofágicos, como la pirosis funcional y el dolor precordial funcional, se sugiere el uso de neuromoduladores, tricíclicos antidepresivos (TCA) e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). En un metaanálisis se demostró la utilidad de TCA y de los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina en el alivio del dolor precordial, y de TCA y los ISRS en el *globus*, pero sin utilidad en la disfagia funcional. Los autores sugieren utilizar selectivamente los neuromoduladores de acuerdo con el síntoma, iniciar con dosis bajas y escalar de manera gradual las dosis hasta lograr un efecto terapéutico óptimo. En cuanto a la duración del tratamiento, se sugiere que sea de 8 a 12 semanas como fase inicial y con extensión hasta 6 a 12 meses o más.

Conclusiones

La ERGE es uno de los motivos de consulta más comunes, y es posible que en el futuro la veamos aún con mayor frecuencia debido al incremento de factores predisponentes, como la obesidad, la diabetes, la AOS, el uso de nuevos fármacos que condicionan gastroparesia y procedimientos quirúrgicos que deterioran el mecanismo antirreflujo. Debemos aprender a reconocer aquellos pacientes que se beneficiarán más con el uso de neuromoduladores y no con escalar el tratamiento antirreflujo.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

- Campos-Nonato I, Galván-Valencia O, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solis C, Barquera S. Prevalence of obesity and associated risk factors in Mexican adults: results of the Ensanut 2022. *Salud Publica Mex.* 2023;65(Supl 1):S238-47.
- Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CP, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med.* 2006;354:2340-8.
- Xie M, Deng L, Fass R, Song G. Obesity is associated with higher prevalence of gastroesophageal reflux disease and reflux related complications: a global healthcare database study. *Neurogastroenterol Motil.* 2024;36:e14750.
- Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:175-82.
- Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: an analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1056-63.
- Wu JC, Mui LM, Cheung CM, Chan Y, Sung JJ. Obesity is associated with increased transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology.* 2007;132:883-9.
- Paris S, Zhang X, Davis D, Nguyen AD, Ustaoglu A, Genta RM, et al. In obesity, esophagogastric junction fat impairs esophageal barrier function and dilates intercellular spaces via hypoxia-inducible factor 2 α . *Gastroenterology.* 2025;168:914-30.
- Almers LM, Graham JE, Havel PJ, Corley DA. Adiponectin may modify the risk of Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:2256-64.
- Rubenstein JH, Kao JY, Madanick RD, Zhang M, Wang M, Spacek MB, et al. Association of adiponectin multimers with Barrett's esophagus. *Gut.* 2009;58:1583-9.
- Rogers BD, Patel A, Wang D, Sayuk GS, Gyawali CP. Higher esophageal symptom burden in obese subjects results from increased esophageal acid exposure and not from dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18:1719-26.
- Kristo I, Paireder M, Jomrich G, Felsenreich DM, Nikolic M, Langer FB, et al. Modern esophageal function testing and gastroesophageal reflux disease in morbidly obese patients. *Obes Surg.* 2019;29:3536-41.
- Le KHN, Low EE, Sharma P, Greytak M, Yadlapati R. Normative high resolution esophageal manometry values in asymptomatic patients with obesity. *Neurogastroenterol Motil.* 2024;36:e14914.
- Tolone S, Savarino EV, De Bortoli N, Lucido FS, Gambardella C, Bruscianno L, et al. Esophageal high-resolution manometry and 24 h pH-impedance monitoring normative values in patients with obesity candidate for bariatric and metabolic surgery. *Updates Surg.* 2025 Mar 13. doi: 10.1007/s13304-025-02167-4. Online ahead of print.
- Popescu AL, Costache RS, Costache DO, Balaban VD, Jinga M, Ionita-Radu F, et al. Manometric changes of the esophagus in morbidly obese patients. *Exp Ther Med.* 2021;21:604.
- Glasbrenner B, Pieramico O, Brecht-Krau D, Baur M, Malfertheiner P. Gastric emptying of solids and liquids in obesity. *Clin Investig.* 1993;71:542-6.
- Liu L, Chen J, Wang L, Chen C, Chen L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: a real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1043789.
- Marathe CS, Rayner CK, Wu T. Gastrointestinal disorders in diabetes. [Updated 2024 Feb 22]. En: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editores. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553219/>.
- Aldawsari M, Almadani FA, Almuhammadi N, Algabsani S, Alamro Y, Aldhwayan M. The efficacy of GLP-1 analogues on appetite parameters, gastric emptying, food preference and taste among adults with obesity: systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023;16:575-95.
- Quast DR, Schenker N, Menge BA, Nauck MA, Kapitza C, Meier JJ. Effects of lixisenatide versus liraglutide (short- and long-acting GLP-1 receptor agonists) on esophageal and gastric function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2020;43:2137-45.
- Sandhu R, Markley A, Seltzer E, Hussein R, Abraham J, Desai B. S611. Glucagon-like peptide receptor agonist (GLP-1 RA) use is not an independent predictor of gastroesophageal reflux disease (GERD) on quantitative reflux testing. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(10 Suppl):S421.
- Wadden TA, Chao AM, Machineni S. Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29:2909-18.
- Horowitz M, Vilsbøll T, Zdravkovic M. Patient-reported rating of gastrointestinal adverse effects during treatment of type 2 diabetes with the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:593-6.
- Wharton S, Blevins T, Connery L, Rosenstock J, Raha S, Liu R, et al. Oral GLP-1 receptor agonist orforglipron for adults with obesity. *N Engl J Med.* 2023;389:877-88.
- Dutta D, Nagendra L, Anne B, Kumar M, Sharma M, Kamrul-Hasan ABM. Orlorglipron, a novel non-peptide oral daily glucagon-like peptide-1 receptor agonist as an anti-obesity medicine: a systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract.* 2024;10:e743.
- Wu Q, Zeng Y, Liu Y, Teng F, Zhou T, Guo M, et al. A meta-analysis on the risk of esophageal cancer in type 2 diabetes patients treated with GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1532587.
- Nadeem F, Singh A, Karim M, Khan A, Mirza S, Kabir SA. The impact of obesity on reflux recurrence following laparoscopic anti-reflux surgery: an evidence-based systematic review and meta-analysis. *Cureus.* 2024;16:e56981.
- Schietroma M, Piccione F, Clementi MC, Emanuela M, Sista F, Pessia B, et al. Short- and long-term, 11–22 years, results after laparoscopic Nissen fundoplication in obese versus nonobese patients. *J Obes.* 2017;2017:7589408.
- Qumsey BJ, Qumsiyeh Y, Ponniah SA. Barrett's esophagus after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2021;93:343-52.
- Memon MA, Alam K, Hoque Z, Khan S. Contemporary esophageal physiological testing for primary esophageal motility disorder (PEMD) and gastroesophageal reflux disease (GERD) before bariatric surgery: a systematic literature review. *Obes Rev.* 2025;26:e13924.
- Pažusis M, Gerasimovič G, Petereit R, Gudaitytė R, Maleckas A. GERD after Roux-en-Y gastric bypass: prevalence and risk factors analysis. *Medicina (Kaunas).* 2024;60:1221.
- Sargsyan N, Ali I, Namgoong C, Das B, Fehervari M, Fadel MG, et al. Gastro-oesophageal reflux disease outcomes following Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2025;35:2321-32.
- Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007;56:1654-64.
- Ghisa M, Della Coletta M, Barbucio I, Marabotto E, Barberio B, Frazzoni M, et al. Updates in the field of non-esophageal gastroesophageal reflux disorder. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:969-82.
- Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:176-91.
- Bushi, G, Khatib MN, Ballal S, Bansal P, Tomar BS, Ashraf A, et al. Proton pump inhibitor use and its association with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2025;2025:6643853.

36. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9:969-82.
37. Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117:27-56.
38. Yadlapati R, Weissbrod P, Walsh E, Carroll TL, Chan WW, Gartner-Schmidt JR, et al. The San Diego consensus for laryngopharyngeal symptoms and laryngopharyngeal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2025 Apr 8. doi: 10.14309/ajg.0000000000003482. Epub ahead of print.
39. Chen JW, Vela MF, Peterson KA, Carlson DA. AGA Clinical Practice update on the diagnosis and management of extraesophageal gastroesophageal reflux disease: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21:1414-21.
40. Emilsson OI, Aspelund T, Janson C, Benediktsdottir B, Juliusson S, Maislin G, et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux and respiratory symptoms are increased in sleep apnoea: comparison with the general population. *BMJ Open Respir Res.* 2024;11:e002192.
41. Wang X, Wirth Z, Wang J, Song G. Obstructive sleep apnea is associated with an increased risk of developing gastroesophageal reflux disease and its complications. *J. Respir.* 2023;3:75-85.
42. Kerr P, Shoenut JP, Steens RD, Millar T, Micflikier AB, Kryger MH. Nasal continuous positive airway pressure. A new treatment for nocturnal gastroesophageal reflux? *J Clin Gastroenterol.* 1993;17:276-80.
43. Wang L, Han H, Wang G, Liu H, Sun Z, Li B, et al. Relationship between reflux diseases and obstructive sleep apnea together with continuous positive airway pressure treatment efficiency analysis. *Sleep Med.* 2020;75:151-5.
44. Tondo P, Hoxhallari A, Lacedonia D. The CORE syndrome: an overlap of severe asthma, obstructive sleep apnea, rhinosinusitis, and esophageal reflux. *Sleep Breath.* 2024;28:1761-5.
45. Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1089-95.
46. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24:593-602.
47. Li Q, Duan H, Wang Q, Dong P, Zhou X, Sun K, et al. Analyzing the correlation between gastroesophageal reflux disease and anxiety and depression based on ordered logistic regression. *Sci Rep.* 2024;14:6594.
48. Losa M, Manz SM, Schindler V, Savarino E, Pohl D. Increased visceral sensitivity, elevated anxiety, and depression levels in patients with functional esophageal disorders and non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14177.
49. Taft TH, Triggs JR, Carlson DA. Validation of the oesophageal hypervigilance and anxiety scale for chronic oesophageal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:1270-7.
50. Guadagnoli L, Yadlapati R, Taft T, Pandolfino JE, Tye M, Keefer L. Esophageal hypervigilance is prevalent across gastroesophageal reflux disease presentations. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33:e14081.
51. Taft TH, Guadagnoli L, Carlson DA, Kou W, Keefer L, Pandolfino J. Validation of the Short-Form Esophageal Hypervigilance and Anxiety Scale. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:e64-73.