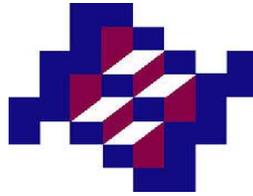


Instituto Nacional de Salud Pública
Doctorado en Ciencias en Salud Pública, Epidemiología



Tesis de Grado

Alumno: Arturo Reding Bernal

TÍTULO

Asociación entre los componentes del síndrome metabólico y los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en familias residentes en el Valle de México: un estudio de heredabilidad

Comité de tesis

Director de tesis:

Dr. Juan Carlos López Alvarenga

Asesores:

Dra. María Elizabeth Tejero Barrera

Dra. Hortensia Moreno Macías

Dra. Ana Isabel Burguete García

Mtro. Sergio Sobrino Cossio

Generación 2010-2014

Cuernavaca Morelos. México, Febrero de 2015

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	3
2.1 Artículo Uno: Heredabilidad y correlación genética entre la severidad de los síntomas de ERGE, componentes del síndrome metabólico y marcadores de inflamación en familias del Valle de México	6
Introducción.....	7
Metodología.....	9
Resultados.....	14
Discusión.....	19
Referencias.....	24
2.2 Artículo Dos: Asociación entre la severidad de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome metabólico en familias del Valle de México	27
Introducción.....	28
Metodología.....	30
Resultados.....	34
Discusión.....	40
Referencias.....	44
3. CONCLUSIONES.....	47

1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día es bien conocido que factores genéticos y ambientales contribuyen al desarrollo de enfermedades crónico funcionales y degenerativas, que a su vez conforman diagnósticos más complejos como lo son la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y el síndrome metabólico (SM). En los últimos años, se ha observado una mayor prevalencia de estos padecimientos alrededor del mundo^{1,2,3,4,5} incluido México,⁶ lo cual representa un problema epidemiológico y de salud pública que implica un mayor análisis.

En la última década se ha observado un incremento de estudios que analizan la relación entre la ERGE y el síndrome metabólico. A pesar de ello, aún quedan muchas cuestiones por resolver. Se sabe que la ERGE incluye un espectro muy amplio de manifestaciones orgánico-funcionales,⁷ esofágicas y extraesofágicas. El término ERGE se utiliza para describir un padecimiento de curso crónico e intermitente que se manifiesta con síntomas típicos como la pirosis y regurgitación ácida, y síntomas atípicos que pueden o no estar presentes, los cuales pueden o no asociarse con cambios histopatológicos en la mucosa esofágica que son producidos como resultado del reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.⁸

Respecto al síndrome metabólico, diferentes organizaciones de salud han presentado criterios de diagnóstico con la finalidad de determinar si una persona cuenta con síndrome metabólico. Aunque con diferencias, tales criterios de

¹ Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterol* 1997; 112: 1448-1456.

² Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 231(Suppl): 3-8.

³ Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 4a): 99S-103S.

⁴ Delaney BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 8): 2-4.

⁵ Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:131-7.

⁶ Uscanga L, Nogueira-de-Rojas JR, Gallardo E, Bernal-Reyes R, González M, Ballesteros-Amozurrutia A, y el grupo Mexicano para el Estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Resultados del consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de la ERGE. *Gastroenterol Mex* 2002; 67(3).

⁷ Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002;51:855-892.

⁸ Fass R. GERD/Dyspepsia: Hot topics. Hanley & Belfus Inc. 2004. ISBN 1-56053-582-2.

diagnóstico consideran a este síndrome como un conglomerado de factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los estudios que analizan la asociación entre la ERGE y los componentes del SM se han incrementado en la literatura médica durante los últimos años. Algunos investigadores han planteado al SM como un factor predictivo para la presencia de la ERGE.⁹

Los factores que intervienen en el desarrollo de los síntomas de ERGE y su asociación con los componentes del SM no están del todo claros. Al respecto existen varias hipótesis, una de ellas se plantea en esta investigación y hace referencia a que los síntomas de ERGE podrían tener un componente genético considerable, además de existir una asociación con los componentes del síndrome metabólico. Tal componente genético, puede hacer más susceptible presentar con mayor frecuencia e intensidad los síntomas de ERGE.

Al igual que cualquier fenotipo, la susceptibilidad a la presencia de éstos está determinada por factores genéticos, la relación que existe entre éstos así como la interacción con factores ambientales. Para conocer la contribución de los factores genéticos que determinan el grado de susceptibilidad en la presencia de ciertos fenotipos, uno de los procedimientos es realizar estudios de familias en las que implícitamente está presente el componente genético.

Algunos estudios transversales^{10,11} realizados en gemelos homocigotos y dicigotos, analizan la heredabilidad de los síntomas de la ERGE encontrando que el componente genético contribuye de manera considerable en la presencia de estos síntomas. Mohammed et al. sugieren que el efecto genético aditivo con factores ambientales únicos provee el mejor modelo para ERGE. Estos modelos genéticos sugieren que al menos la mitad de la varianza de ERGE es debida a múltiples factores

⁹ Niigaki M, Adachi K, Hirakawa K, Furuta K, Kinoshita Y. Association between metabolic syndrome and prevalence of gastroesophageal reflux disease in a health screening facility in Japan. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):463-72.

¹⁰ Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ, Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease:a twin study. *Gut* 2003; 52:1085-1089.

¹¹ Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.*,2002; 122(1):55-9.

genéticos pequeños. Otros estudios^{12,13,14} realizados en familias también estiman la heredabilidad de los componentes del síndrome metabólico encontrando que una parte considerable de la variabilidad de estos fenotipos es atribuida a factores genéticos.

Estos estudios estiman la heredabilidad de manera separada tanto para la ERGE como para los componentes del SM, pero a pesar de que recientemente varias investigaciones sugieren una relación entre estas dos entidades aún no existen estudios que analicen la presencia de factores genéticos en común que pudieran compartir ambos fenotipos, es decir, que exista correlación genética. Lo cual resultaría de gran relevancia para encontrar una mejor solución preventiva y terapéutica a la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El hecho de que ciertas entidades patológicas como la ERGE y los componentes del SM dependan de factores genéticos significa que algunas familias serán más susceptibles a manifestar estas patologías en comparación con otras. La ventaja de realizar este tipo de estudios en familias es que brindan mayor eficiencia estadística debido a que los individuos dentro de cada una de éstas son dependientes unos de otros.

En el presente trabajo se determinará la heredabilidad y correlación genética entre los síntomas de ERGE, los componentes del SM y marcadores de inflamación. Además de analizar la asociación de estas patologías en familias mexicanas residentes en el Valle de México.

¹² López-Alvarenga JC, Solís-Herrera C, Kent JW, Jaju D, Albarwani S, Al-Yahyahee S, Hassan MO, Bayoumir R, Comuzzie AG. Prevalence and heritability of clusters for diagnostic components of metabolic syndrome: The Oman family study. *Metabolic Syndrome and related disorders* 2008;6(2).

¹³ Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 2005;48:2006-2012.

¹⁴ Austin MA, Edwards KL, McNeely MJ, Chadler WL, Leonetti DL, Talmud PJ, Humphries SE, Fujimoto WY. Heritability of Multivariate Factors of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes*. 2004;53:1166-1169.

2.1 Heredabilidad y correlación genética entre la severidad de los síntomas de ERGE, componentes del síndrome metabólico y marcadores de inflamación en familias del Valle de México

Abstract

Algunos estudios han analizado la heredabilidad (h^2) tanto de la enfermedad por reflujo gastroesofágico como de los componentes del síndrome metabólico de manera separada, encontrando que estos fenotipos son explicados de manera considerable por factores genéticos. Sin embargo, no existen estudios que analicen la coexistencia de genes en común entre ambas entidades. El objetivo fue estimar la heredabilidad y correlación genética (ρ_G) de los síntomas de ERGE, los componentes del SM y marcadores de inflamación en familias residentes del Valle de México.

Métodos: Estudio transversal que incluyó 32 familias extendidas residentes del Valle de México. La severidad de los síntomas de ERGE fue evaluada mediante el cuestionario ReQuest en la Práctica. Los componentes del síndrome metabólico como glucosa basal en ayuno, presión arterial, circunferencia de cintura, concentración de colesterol HDL, triglicéridos fueron analizados en el Hospital General de México. La determinación de la heredabilidad y correlación genética se realizó utilizando el software Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines versión 7.2.5.

Resultados: 585 sujetos fueron incluidos, la edad promedio fue de 42(± 16.7) años, 57% fueron mujeres. La heredabilidad de la severidad de algunos síntomas de ERGE fue: $h^2 = 0.27$ ($p < 0.0001$), 0.27 ($p < 0.0001$), 0.37 ($p < 0.0001$) y 0.34 ($p < 0.0001$) para molestias de acidez, molestias estomacales bajas, alteraciones del sueño y el total ReQuest score (suma de síntomas) respectivamente. La glucosa en ayuno tuvo una $h^2 = 0.43$ ($p < 0.0001$) y DM $h^2 = 0.51$ ($p < 0.0001$). Las correlaciones genéticas significativas se presentaron entre acidez y niveles de glucosa en ayuno ($\rho_G = 0.35$, $p = 0.05$), alteraciones del sueño y glucosa en ayuno ($\rho_G = 0.36$, $p = 0.03$), acidez y DM ($\rho_G = 0.61$, $p = 0.01$) y total ReQuest score y DM ($\rho_G = 0.56$, $p = 0.02$). Los demás componentes del SM no correlacionaron con ERGE.

Conclusiones: Existe una contribución genética sustancial para la severidad de algunos síntomas de ERGE. Alrededor de la mitad de la varianza de los componentes del síndrome metabólico y de inflamación (fibrinógeno y CRP) es debida a múltiples efectos genéticos. Las correlaciones genéticas observadas sugieren que estos fenotipos comparten genes comunes. Estos resultados proveen evidencia que justifica la realización de una mayor investigación, como la determinación de un escaneo genético para ubicar regiones de susceptibilidad para el desarrollo de ERGE y del síndrome metabólico.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y la obesidad son dos de las enfermedades más comunes en los países occidentales, y la prevalencia de ambas entidades se ha incrementado rápidamente, lo cual representa un problema epidemiológico y de salud pública que implica un mayor análisis. Se estima que entre el 20 y 44% de la población en estos países presenta uno o varios episodios sintomáticos de ERGE por lo menos una vez al mes.^{1,2,3,4,5} En México, la mayoría de los estudios realizados han encontrado cifras congruentes con las halladas en otros países, observando que al menos un tercio de la población estudiada presenta pirosis por lo menos una vez al mes (35-44%).^{6,7} La prevalencia de obesidad (índice de masa corporal (BMI) ≥ 30 kg/m²) para el 2008 fue de 33% en la población estadounidense.⁸ En México, la prevalencia de obesidad según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 fue de 32% en personas mayores o iguales a 20 años.⁹

La asociación entre los síntomas de ERGE y la obesidad continúa siendo controversial. La mayoría de los estudios realizados^{10,11,12,13,14} han encontrado una asociación positiva, mientras que otros no han encontrado asociación alguna.^{15,16} Recientemente, se ha sugerido que la obesidad abdominal pudiera ser un importante factor causal para el desarrollo de los síntomas de ERGE más que la obesidad expresada como un elevado índice de masa corporal.¹⁷ Algunos investigadores plantean la hipótesis de que la asociación entre la obesidad y los síntomas de ERGE, pudiera deberse a un mecanismo físico debido a que la obesidad incrementa la presión intra-abdominal, conduciendo a un incremento en la presión intragástrica y consecuentemente, a un incremento en el gradiente de la presión gastroesofágica induciendo a la relajación del esfínter esofágico inferior (EEI).¹⁸

Además de la obesidad, algunos estudios han sugerido una asociación entre la enfermedad del reflujo gastroesofágico y otros componentes del síndrome metabólico (SM), el cual se define como un conglomerado de desórdenes metabólicos tales como: obesidad abdominal, hipertensión, hipertrigliciridemia, resistencia a la insulina, hiperglucemia y concentración baja de colesterol HDL.¹⁹ Se ha encontrado asociación

positiva entre la circunferencia de cintura y puntajes de síntomas de ERGE,^{20,21} entre hipertensión y esofagitis erosiva,^{22,23} entre concentración de triglicéridos y ERGE no erosivo,²⁴ entre resistencia a la insulina con esofagitis erosiva^{23,25} y con puntajes de síntomas de ERGE,²³ entre hiperglucemia con esofagitis por reflujo²² y con síntomas de ERGE,²¹ entre presencia de diabetes mellitus (DM) y reflujo gastroesofágico anormal medido a través de un monitoreo de pH de 24 horas,²⁶ entre SM según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) con síntomas de ERGE^{21,23} y con esofagitis erosiva,^{23,25} además, se ha encontrado una correlación negativa entre la concentración de colesterol HDL y puntajes de síntomas de ERGE.²⁰

Varios factores se han identificado para la predisposición del desarrollo de la ERGE, entre los que se encuentran; factores genéticos,^{27,28} que determinan la variabilidad en el comportamiento de la fisiología gastrointestinal del tubo digestivo alto. Algunos estudios han estimado la heredabilidad (h^2 = definida como la proporción de la varianza fenotípica que es atribuida a causas genéticas aditivas) tanto para los síntomas de ERGE como para los componentes del SM, pero a pesar de que recientes investigaciones sugieren una asociación entre estas dos entidades, aún no existen estudios que analicen la presencia de factores genéticos en común que pudieran compartir ambos fenotipos, es decir, una correlación genética (ρ_G) clínicamente relevante entre ambas entidades.

Algunos estudios^{27,28} realizados en gemelos homocigotos y dicigotos, analizaron la heredabilidad de los síntomas de la ERGE (pirosis y regurgitación ácida) encontrando que factores genéticos contribuyen de manera considerable en la presencia de éstos (h^2 entre 0.31 y 0.43). Por otra parte, otros estudios,^{29,30,31,32,33,34} en su mayoría realizados en familias, estimaron la heredabilidad de los componentes del síndrome metabólico, encontrando que una parte considerable de la variabilidad de estos fenotipos es atribuida al componente genético (h^2 entre 0.25 y 0.9).

El objetivo de esta investigación fue estimar la heredabilidad de los síntomas de ERGE, los componentes del SM y marcadores de inflamación, así como evaluar si estos fenotipos comparten genes en común mediante el análisis de correlaciones

genéticas (ecuaciones poligénicas bivariadas) en una muestra de familias mexicanas residentes en el Valle de México. La hipótesis *a priori* en esta investigación es que si los síntomas de ERGE y los componentes del SM comparten factores genéticos comunes relacionados con la respuesta de inflamación crónica de bajo grado, entonces al coleccionar familias extendidas, el coeficiente de heredabilidad para estos fenotipos será mayor de 0.25 y la correlación genética entre los síntomas de ERGE y los componentes del SM será clínicamente relevante (mayor a 0.2). Este estudio provee el primer reporte de heredabilidad de la severidad de los síntomas de ERGE y componentes del síndrome metabólico para esta población.

Metodología

Diseño, población de estudio y reclutamiento

Estudio transversal que incluye 32 familias extendidas residentes en el Valle de México con al menos 13 miembros con edad mayor de 18 años. Las familias fueron seleccionadas mediante un muestreo a conveniencia y debido a la alta prevalencia de los síntomas de ERGE y de los componentes del síndrome metabólico en México, no fue necesario que algún miembro de la familia refiera de manera previa la presencia de alguna de estas patologías ni la presencia de síntomas.

Los criterios de exclusión fueron aquellas familias donde alguno de sus integrantes padeciera de alguna anomalía de transmisión genética que pudiera ser clínicamente detectable por historia clínica o pruebas de laboratorio como: hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota; síndrome de hiperquilomicronemia; hemoglobinopatías; distrofia muscular de Duchenne; hemofilia; enfermedad de Huntington; síndrome de Marfan y fenilcetonuria. Además, se excluyeron mujeres embarazadas debido a los cambios metabólicos presentes en este periodo, entre éstos: mayor frecuencia de síntomas de ERGE, lo cual podría ser un potencial confusor para los resultados del estudio. Las mujeres embarazadas presentan la prevalencia más elevada de síntomas de ERGE, ya que el 48-79% tienen pirosis diaria.³⁵

Los participantes fueron reclutados en un hospital de tercer nivel de atención, (Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, donde investigadores, médicos especialistas y personal de enfermería previamente capacitado contribuyó en la aplicación de cuestionarios, la obtención de muestras sanguíneas y medidas antropométricas a cada miembro de la familia participante. El periodo de reclutamiento abarcó desde septiembre de 2010 a septiembre de 2014.

Instrumentos de recolección y medición de la información

Cuestionarios

La severidad de los síntomas de ERGE fue evaluada a través del cuestionario ReQuest en la Práctica® conformado por seis dimensiones (bienestar general, molestias de acidez, molestias abdominales bajas, molestias abdominales altas, náusea y alteraciones del sueño) empleando una escala visual análoga de 10 cms, haciendo referencia a la intensidad de estos síntomas en las últimas 24 horas. Este cuestionario fue validado en Alemania, Francia, España, el Reino Unido y Estados Unidos^{36,37} el cual ha sido traducido a diferentes idiomas aplicándose en diversas poblaciones incluyendo a México.^{38,39} Adicional a este cuestionario, los participantes también llenaron un cuestionario de características socio-demográficas.

Mediciones antropométricas y clínicas

Las medidas de circunferencia de cintura (WC), talla y peso fueron realizadas por asistentes de investigación previamente capacitados. La WC fue medida con una cinta métrica flexible en el nivel medio entre el borde lateral más bajo de las costillas y la cresta iliaca lateral más alta. Esta medición se realizó después de una inhalación y expiración normal, registrándose al 0.1 cm más cercano.

La presión arterial sistólica (SBP) y diastólica (DBP) la registró un único médico para todos los integrantes de las familias, mediante la utilización de un esfigmomanómetro. El paciente debió haber permanecido en reposo 15 minutos antes del registro realizándose 3 lecturas independientes, considerando para este estudio el promedio de las últimas dos mediciones.

Mediciones sanguíneas

Después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas, los participantes asistieron al hospital, donde se les extrajo muestras de sangre para la determinación de la concentración de glucosa basal en ayuno, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), triglicéridos (TG), fibrinógeno y proteína C-reactiva (CRP) en suero. Para la determinación de glucosa basal en ayuno se utilizó el método analítico basado en reacción de glucosa oxidasa, el cual tiene un coeficiente de variación (CV) total de 4%. La determinación de la concentración de triglicéridos se realizó mediante el método enzimático Trinder, con un CV total de 4.5%. La concentración de colesterol HDL se estimó mediante el método de determinación por absorbancia de luz, con un CV total de 4.5%. Todos estos biomarcadores se determinaron mediante el equipo LX-20 y LX-20-PRO. La concentración de fibrinógeno se determinó mediante la técnica de espectrofotometría óptica, el cual tiene un CV total de 3.4%, con el equipo BCS MAC de Siemens, mientras que la concentración de CRP se determinó con la técnica de Nefelometría con el equipo IMAGE 800 de Beckman, con un CV total del 7.5%. La determinación de todos estos marcadores fue realizada en el laboratorio central del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Heredabilidad y correlación genética

La varianza de cualquier fenotipo, se puede modelar como la suma de las varianzas genética y ambiental, es decir, la $Var(P) = Var(G) + Var(E)$, donde $Var(P)$ es la varianza fenotípica, $Var(G)$ es la varianza genética aditiva y $Var(E)$ es la varianza ambiental. El cálculo de la heredabilidad se define con la siguiente expresión:

$$h^2 = \frac{Var(G)}{Var(P)}$$
. Es decir, la heredabilidad se refiere a la proporción de la varianza fenotípica que es atribuida a efectos genéticos aditivos.⁴⁰

Por otra parte se sabe que la correlación fenotípica entre dos fenotipos X y Y es: $\rho_P = \rho_G \sqrt{h_X^2} \sqrt{h_Y^2} + \rho_E \sqrt{(1-h_X^2)} \sqrt{(1-h_Y^2)}$, donde ρ_G y ρ_E es la correlación genética y correlación ambiental (incluyendo efectos genéticos no aditivos) respectivamente y

que h_X^2 y h_Y^2 son las heredabilidades de los fenotipos X y Y respectivamente. De esta manera, se tiene que la correlación genética (ρ_G) definida con la siguiente expresión:

$$\rho_G = \frac{\rho_P - \rho_E \sqrt{(1-h_X^2)} \sqrt{(1-h_Y^2)}}{\sqrt{h_X^2} \sqrt{h_Y^2}},$$

nos indica el grado de asociación de los genes en común que explica la covarianza de los fenotipos X y Y.⁴⁰

Análisis estadístico

Las variables continuas son reportadas como la media \pm desviación estándar (SD) como la edad, intensidad de síntomas de ERGE (bienestar general, molestias de acidez, molestias abdominales bajas, molestias abdominales altas, náusea, alteraciones del sueño y el indicador total de ReQuest, construido como la suma de todos estos síntomas), medidas antropométricas (WC e índice de masa corporal (BMI, kg/m²)), componentes del síndrome metabólico (SBP, DBP, niveles de glucosa en ayuno, TG y colesterol HDL) y marcadores de inflamación (niveles de fibrinógeno y CRP). Debido a que existe dimorfismo sexual para las variables antropométricas y metabólicas, se realizó un contraste de variables bioquímicas y antropométricas mediante la prueba estadística t-Student. Para esta prueba, las variables de la intensidad de los síntomas de ERGE se transformaron mediante la función de raíz cuadrada, mientras que los componentes metabólicos y de inflamación fueron log-transformados debido a que mostraban desviación positiva corroborada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. La variable dicotómica de diabetes mellitus (DM) fue reportada como el porcentaje de personas diabéticas en esta población. Esta variable fue comparada entre hombres y mujeres mediante la prueba χ^2 de Pearson.

Se realizó un análisis de factores con variables continuas, previamente transformadas, mediante el método de componentes principales, aplicando una rotación varimax con la finalidad de facilitar la identificación de las variables dentro de cada uno de los factores. El número de factores fue determinado utilizando el criterio del eigen valor mayor a 1. Las variables con cargas >0.4 fueron consideradas

como parte del factor.⁴¹ Las pruebas estadísticas y el análisis de factores fueron realizados mediante el software STATA versión 13.0.

La heredabilidad de rasgos continuos fue calculada usando un modelo de componentes de la varianza genética cuantitativa estándar mediante la estimación de máxima verosimilitud implementado en el software Sequential Oligogenic Linkage Analysis Routines (SOLAR) versión 7.2.5 (propiedad del Texas Biomedical Research Institute). La heredabilidad de DM (rasgo discreto) se calculó mediante el modelo de umbral en SOLAR. A excepción de la h^2 WC y BMI, que fueron ajustadas sólo por las covariables de edad y sexo, todas las demás fueron ajustadas por edad, sexo y BMI. La determinación de la correlación genética entre la severidad de los síntomas de ERGE, los componentes del síndrome metabólico y los componentes de inflamación se realizó mediante un análisis poligénico bivariado en SOLAR. A excepción de las ρ_G donde estuvo involucrado el rasgo de WC o el BMI, que sólo fueron ajustadas por edad y sexo, todas las demás fueron ajustadas por las covariables de edad, sexo y BMI. Las heredabilidades (h^2) ≥ 0.25 y con $p\text{-value} < 0.05$ fueron consideradas con una contribución considerable de la varianza fenotípica atribuida a efectos genéticos aditivos. Por otra parte, las correlaciones genéticas (ρ_G) ≥ 0.2 cuya heredabilidad (h^2) de cada uno de sus dos rasgos involucrados fue ≥ 0.25 se consideró como clínicamente relevante. La hipótesis nula en la correlación genética ($\rho_G = 0$) fue evaluada, considerando que la evidencia de no-nulidad en la estimación de una correlación dada fue estadísticamente significativa con un $p\text{-value} < 0.05$.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética, de Investigación y de Bioseguridad del Hospital General de México. Cada participante recibió y firmó un consentimiento informado por escrito.

Resultados

En este estudio participaron 32 familias extendidas, residentes en la ciudad de México, representando un total de 585 individuos (249 hombres y 336 mujeres), cuya edad promedio fue de 41.5 ± 16.7 años. El tamaño de las familias osciló entre 13 y 32 individuos con una media de 16 sujetos. Las características de edad, la severidad de los síntomas de ERGE, los componentes del síndrome metabólico y componentes de inflamación estratificados por sexo son mostrados en la Tabla 1. Los hombres mostraron valores promedio más altos que las mujeres en circunferencia de cintura (93.6 vs. 86.1 cm), triglicéridos (199.3 vs. 162.3 ml/dl), mientras que las mujeres mostraron valores promedio más altos que los hombres en edad (39.3 vs. 43.1 años), molestias abdominales bajas (1.9 vs. 2.4), el indicador total ReQuest score (12.0 vs. 13.8), colesterol HDL (37.6 vs. 45.7 ml/dl), fibrinógeno (294.1 vs. 340.1 mg/dl), CRP (4.2 vs. 4.8 mg/dl). En cuanto al porcentaje de diabéticos, las mujeres mostraron una prevalencia de casi seis puntos porcentuales mayor que en los hombres (19.1 vs. 13.3, p-value =0.062). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio del BMI según el sexo de los participantes.

Table 1. Description of general data, severity of GERD symptoms, components of metabolic syndrome and inflammation components by sex

Variables	All, n=585	Men, n=249	Women, n=336	p-value ^a
Age (years)	41.5 (16.7)	39.3 (16.9)	43.1 (16.4)	0.006
General well-being of GERD	2.8 (2.2)	2.6 (2.2)	2.9 (2.2)	0.094
Acid complaints	1.9 (2.3)	1.9 (2.3)	1.9 (2.4)	0.762
Upper abdominal complaints	2.0 (2.3)	1.8 (2.2)	2.2 (2.4)	0.104
Lower abdominal complaints	2.2 (2.5)	1.9 (2.4)	2.4 (2.6)	0.018
Nausea	1.2 (1.8)	1.1 (1.7)	1.2 (1.9)	0.483
Sleep disturbances	3.0 (3.1)	2.6 (2.9)	3.2 (3.2)	0.101
Total ReQuest score	13.0 (10.4)	12.0 (10.4)	13.8 (10.4)	0.018
Waist circumference (cm)	89.3 (13.7)	93.6 (13.7)	86.1 (12.8)	< 0.001
Body mass index (kg/m ²)	28.0 (6.1)	28.0 (6.2)	27.9 (5.9)	0.832
Systolic blood pressure (mm Hg)	116.7 (17.1)	117.8 (14.5)	115.8 (18.7)	0.077
Diastolic blood pressure (mm Hg)	73.0 (10.4)	73.9 (10.4)	72.4 (10.4)	0.093
Fasting plasma glucose (mg/dl)	100.3 (39.3)	100.7 (42.9)	100.0 (36.4)	0.926
Triglycerides (mg/dl)	178.0 (117.9)	199.3 (129.8)	162.3 (105.8)	< 0.001
HDL-C (mg/dl)	42.3 (11.2)	37.6 (8.4)	45.7 (11.8)	< 0.001
Fibrinogen (mg/dl)	320.5 (83.0)	294.1 (74.6)	340.1 (83.6)	< 0.001
C-reactive protein (mg/dl)	4.5 (4.6)	4.2 (4.8)	4.8 (4.5)	0.002
Diabetes mellitus (%)	16.6	13.3	19.1	0.062 ^b

Data for continuous variables are presented as means (SD). Diabetes mellitus is presented as percentage of diabetics.

^a Student's t-test was performed in all continuous variables, exception for diabetes mellitus. The GERD symptom variables were square root transformed, the components of metabolic syndrome and inflammation components were log₁₀ transformed.

^b Pearson's χ^2 test was calculated.

GERD, gastroesophageal reflux disease; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol.

Después de ajustar por edad, sexo y BMI, la heredabilidad de la intensidad de los síntomas de ERGE osciló entre 15% (p-value=0.007) para molestias abdominales altas hasta 37% (p-value =1.4 x 10⁻⁸) para alteraciones del sueño. El indicador total ReQuest score tuvo una heredabilidad de 34% (p-value = 1.0 x 10⁻⁷). Las variables continuas del síndrome metabólico presentaron una heredabilidad que varió del 40% (p-value =7.2 x 10⁻¹²) para los niveles de glucosa basal en ayuno hasta 61% (p-value=7.2 x 10⁻²⁶) para el BMI. La variable de DM medida como variable discreta tuvo una h² del 61% (p-value = 1.1 x 10⁻⁵). El fibrinógeno y la CRP presentaron una h² del 64 (p-value =1.0 x 10⁻²²) y 38% (p-value =6.5 x 10⁻¹²) respectivamente. A excepción de

bienestar general de ERGE, molestias abdominales altas y nausea, en todos los demás rasgos la h^2 fue mayor al 25% (Tabla 2).

Table 2. Heritability estimates (h^2) for the severity of GERD symptoms, components of metabolic syndrome and inflammation components

Trait ^a	h^2 (SE)	p-value	Variation explained by covariates
General well-being of GERD ^b	0.24 (0.08)	4.0×10^{-5}	-
Acid complaints ^b	0.27 (0.08)	2.5×10^{-6}	-
Upper abdominal complaints ^b	0.15 (0.07)	0.007	0.005
Lower abdominal complaints ^b	0.27 (0.08)	7.3×10^{-6}	0.009
Nausea ^b	0.23 (0.07)	4.2×10^{-5}	-
Sleep disturbances ^b	0.37 (0.09)	1.4×10^{-8}	-
Total ReQuest score ^b	0.34 (0.09)	1.0×10^{-7}	0.009
Waist circumference ^c	0.56 (0.08)	7.5×10^{-19}	0.16
Body mass index ^c	0.61 (0.07)	7.2×10^{-26}	0.06
Systolic blood pressure ^b	0.43 (0.07)	3.5×10^{-16}	0.23
Diastolic blood pressure ^b	0.50 (0.07)	2.0×10^{-23}	0.14
Fasting glucose ^b	0.40 (0.07)	7.2×10^{-12}	0.17
Diabetes mellitus ^{b,d}	0.61 (0.16)	1.1×10^{-5}	0.17 ^e
Triglycerides ^b	0.40 (0.08)	3.1×10^{-9}	0.16
HDL-C ^b	0.60 (0.08)	3.5×10^{-17}	0.21
Fibrinogen ^b	0.64 (0.08)	1.0×10^{-22}	0.18
C-reactive protein ^b	0.38 (0.08)	6.5×10^{-12}	0.18

^a All traits with the exception of diabetes mellitus were treated as continuous.

^b Adjusted for age, sex and BMI.

^c Adjusted for age and sex.

^d Treated as discrete trait.

^e Variation explained by covariates as suggested by the Kullback-Leibler R-squared value.

GERD, gastroesophageal reflux disease; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol.

Los factores y patrones de las cargas de los factores obtenidos en este estudio son mostrados en la Tabla 3. Cuatro factores fueron extraídos de los 14 rasgos continuos que se incluyeron en el análisis. El primer factor (Factor I) el cual explica el 24.1% del total de la varianza en el conjunto de datos, fue conformado por los seis síntomas de ERGE del cuestionario ReQuest en la Práctica. Los componentes del síndrome metabólico fueron agrupados en los dos siguientes factores (Factor II y Factor III) conformados por la presión arterial sistólica y diastólica (14% de la

varianza) y por circunferencia de cintura, glucosa basal en ayuno, triglicéridos y colesterol HDL (12.7% de la varianza) respectivamente. El cuarto factor (Factor IV) fue conformado por las variables de inflamación de fibrinógeno y CRP (12.3% de la varianza). Después de ajustar por edad y sexo, las estimaciones de la heredabilidad para los cuatro factores fueron de 31, 43, 53 y 48% respectivamente (P-value < 1.0 x 10⁻⁶).

Table 3. Results of factor analysis, variance components and heritability estimation

	Factor I (GERD symptoms)	Factor II (SBP/ DBP)	Factor III (WC/FPG/ TG/HDL-C)	Factor IV (Fibrinogen/ CRP)
Factor loadings				
General well-being of GERD	0.663	-0.075	0.055	0.160
Acid complaints	0.805	0.125	0.077	-0.017
Upper abdominal complaints	0.838	0.034	-0.085	-0.023
Lower abdominal complaints	0.823	0.020	-0.093	-0.012
Nausea	0.730	0.032	-0.009	0.012
Sleep disturbances	0.606	-0.070	0.077	0.083
WC	0.014	0.380	0.545	0.357
SBP	0.023	0.901	0.110	0.068
DBP	0.049	0.906	0.033	0.032
FPG	0.053	0.210	0.440	0.201
TG	-0.018	0.282	0.722	0.085
HDL-C	0.050	0.068	-0.837	0.081
Fibrinogen	-0.014	-0.020	-0.061	0.885
CRP	0.044	0.147	0.122	0.844
Percentage of variance (%)	24.1	14.0	12.7	12.3
Heritability, h ² (SE)	0.31 (0.08)*	0.43 (0.07)*	0.53 (0.08)*	0.48 (0.08)*

All traits were treated as continuous. The GERD symptom variables were square root transformed, the components of metabolic syndrome and inflammation components were log₁₀ transformed.

* Adjusted for age and sex. P-value < 1.0 x 10⁻⁶

GERD, gastroesophageal reflux disease; WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; FPG, fasting plasma glucose; CRP, C-reactive protein.

En la Tabla 4 mostramos los resultados del análisis de correlación genética entre los síntomas de ERGE, los componentes del síndrome metabólico y los marcadores de inflamación. Las correlaciones entre la intensidad de los síntomas de ERGE y los componentes del síndrome metabólico y de inflamación, que resultaron

clínicamente relevantes y estadísticamente significativas, se encontraron entre: molestias de acidez y glucosa basal en ayuno ($\rho_G=0.40$, p-value <0.05); molestias de acidez y DM ($\rho_G=0.49$, p-value <0.05); alteraciones del sueño y glucosa basal en ayuno ($\rho_G=0.36$, p-value <0.05) y entre el indicador total ReQuest score y glucosa basal en ayuno ($\rho_G=0.43$, p-value <0.05). Las correlaciones estadísticamente significativas entre los componentes del síndrome metabólico y los marcadores de inflamación se encontraron entre: WC y fibrinógeno ($\rho_G=0.42$, p-value <0.01); WC y CRP ($\rho_G=0.43$, p-value <0.01); BMI y fibrinógeno ($\rho_G=0.41$, p-value <0.01); BMI y CRP ($\rho_G=0.30$, p-value <0.01) y entre SBP y fibrinógeno ($\rho_G=0.35$, p-value <0.05). La correlación genética entre fibrinógeno y CRP fue de $\rho_G=0.42$ (p-value <0.01). En todas estas correlaciones, la heredabilidad de cada uno de los dos rasgos involucrados en el análisis poligénico bivariado fue mayor al 25%.

Table 4. Genetic correlation^a between GERD symptoms, inflammation components and components of metabolic syndrome

	WC ^b	BMI ^b	SBP	DBP	FPG
General well-being of GERD	0.26 (0.17)	0.21 (0.17)	0.23 (0.19)	0.30 (0.16)	0.39 (0.21)
Acid complaints	-0.003 (0.17)	-0.09 (0.16)	0.07 (0.18)	0.06 (0.16)	0.40 (0.19)*
Upper abdominal complaints	-0.18 (0.22)	-0.24 (0.20)	-0.11 (0.22)	0.02 (0.20)	0.48 (0.27)
Lower abdominal complaints	0.04 (0.17)	-0.04 (0.16)	-0.004 (0.18)	0.13 (0.16)	0.25 (0.18)
Nausea	-0.13 (0.18)	-0.15 (0.16)	0.01 (0.18)	0.02 (0.16)	0.28 (0.19)
Sleep disturbances	0.002 (0.16)	0.06 (0.14)	-0.01 (0.16)	-0.05 (0.14)	0.36 (0.17)*
Total ReQuest score	0.02 (0.16)	0.003 (0.15)	0.06 (0.16)	0.09 (0.15)	0.43 (0.18)*
Fibrinogen	0.42 (0.11)**	0.41 (0.11)**	0.35 (0.14)*	0.16 (0.14)	-0.20 (0.15)
CRP	0.43 (0.12)**	0.30 (0.11)**	-0.001 (0.13)	-0.15 (0.12)	0.02 (0.13)

Data are presented as ρ_G (SE).

^a All genetic correlations with the exception of those that involved WC or BMI were adjusted for age, sex & BMI.

^b The genetic correlation between WC or BMI and another trait was adjusted for age and sex.

*, ** significant genetic correlation at * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

GERD, gastroesophageal reflux disease; WC, waist circumference; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; DM, diabetes mellitus; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; CRP, C-reactive protein.

Continuation of table 4

	DM	TG	HDL-C	Fibrinogen	CRP
General well-being of GERD	0.62 (0.27)*	0.04 (0.22)	0.03 (0.19)	0.31 (0.16)	0.25 (0.19)
Acid complaints	0.49 (0.21)*	0.27 (0.20)	-0.08 (0.18)	0.21 (0.16)	0.13 (0.18)
Upper abdominal complaints	0.37 (0.33)	0.12 (0.27)	0.001 (0.23)	0.04 (0.21)	0.13 (0.23)
Lower abdominal complaints	-0.17 (0.22)	-0.13 (0.19)	0.17 (0.18)	-0.22 (0.17)	-0.07 (0.19)
Nausea	0.01 (0.23)	0.27 (0.21)	0.13 (0.18)	-0.28 (0.18)	-0.04 (0.19)
Sleep disturbances	0.23 (0.21)	-0.07 (0.18)	-0.02 (0.16)	-0.12 (0.15)	-0.01 (0.17)
Total ReQuest score	0.33 (0.23)	0.08 (0.19)	-0.04 (0.17)	0.02 (0.16)	0.04 (0.18)
Fibrinogen	0.03 (0.20)	0.28 (0.16)	-0.05 (0.15)	-	0.42 (0.11)**
CRP	-0.01 (0.16)	0.15 (0.15)	0.12 (0.12)	-	-

Data are presented as ρ_G (SE).

^a All genetic correlations with the exception of those that involved WC or BMI were adjusted for age, sex & BMI.

^b The genetic correlation between WC or BMI and another trait was adjusted for age and sex.

*, ** significant genetic correlation at $*p < 0.05$, $**p < 0.01$.

GERD, gastroesophageal reflux disease; WC, waist circumference; BMI, body mass index; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; DM, diabetes mellitus; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; CRP, C-reactive protein.

Discusión

En este estudio, estimamos la heredabilidad de la intensidad de los síntomas de ERGE, los componentes del síndrome metabólico y marcadores de inflamación en una muestra de familias mexicanas, encontrando que factores genéticos contribuyen de manera considerable en la segregación familiar de estos fenotipos. En cuanto a la intensidad de los síntomas de ERGE, encontramos que: molestias de acidez, molestias abdominales bajas, alteraciones del sueño y el total ReQuest score presentaron una heredabilidad mayor al 25%, mientras que la heredabilidad más baja para los componentes del síndrome metabólico fue del 40% para glucosa basal en ayuno y la más alta fue del 61% para el BMI y DM. Los marcadores de inflamación también presentaron una heredabilidad considerable con 38 y 64% para la CRP y fibrinógeno

respectivamente. En cuanto al análisis de correlación genética, encontramos que la intensidad de algunos síntomas de ERGE comparten genes en común con algunos componentes del síndrome metabólico, como: molestias de acidez con glucosa basal en ayuno ($\rho_G = 0.40$) y con DM ($\rho_G = 0.49$); alteraciones del sueño con glucosa basal en ayuno ($\rho_G = 0.36$) y el indicador total ReQuest score con glucosa basal en ayuno ($\rho_G = 0.43$). En cuanto a los componentes del síndrome metabólico y los marcadores de inflamación encontramos que los rasgos que comparten genes en común en estas familias son: fibrinógeno y circunferencia de cintura ($\rho_G = 0.42$); fibrinógeno y BMI ($\rho_G = 0.41$); fibrinógeno y presión arterial sistólica ($\rho_G = 0.35$); CRP y circunferencia de cintura ($\rho_G = 0.43$) y entre CRP y BMI ($\rho_G = 0.30$). En cuanto a los marcadores de inflamación encontramos que fibrinógeno y CRP también comparten genes en común ($\rho_G = 0.42$). Para nuestro conocimiento, este es el primer reporte de heredabilidad y correlación genética de estos fenotipos en esta población.

Estudios previos realizados en gemelos, han mostrado una importancia de efectos genéticos para la presencia de ERGE, encontrando una heredabilidad de 43²⁷ y 31%.²⁸ En este estudio también encontramos efectos genéticos considerables para la intensidad de los síntomas de esta enfermedad, para el indicador total ReQuest score la h^2 fue de 34%. La diferencia, principalmente con el primer estudio, pudieran deberse a que en éstos analizaron la presencia de ERGE, mientras que nosotros sólo analizamos la intensidad de los síntomas, además de que en los primeros utilizan un diseño de gemelos, mientras que nosotros utilizamos un diseño de familias. Debido a que varios estudios^{10,11,12,13,14} han encontrado una asociación positiva entre la ERGE y un incremento en el BMI, en este estudio, además de ajustar la heredabilidad por edad y sexo también se ajustó por BMI, encontrando que esta última variable no resultó ser estadísticamente significativa en el análisis de la intensidad de ningún síntoma, es decir, que la heredabilidad de la intensidad de los síntomas de ERGE no es afectada por el BMI.

Respecto a los componentes del síndrome metabólico, las heredabilidades de rasgos continuos en este estudio se encuentran en el rango de las reportadas en otros estudios; 37-59% para circunferencia de cintura, 16-61% para presión arterial sistólica, 12-61% para la presión arterial diastólica, 15-59% para glucosa en ayuno, 17-47% para triglicéridos y 54-72% para colesterol HDL.^{29,30,32,33} Estas diferencias en heredabilidad pueden estar relacionadas a la diversidad de antecedentes genéticos o al nivel de efectos ambientales en la población. Además, la discrepancia puede ser atribuida a la variación en la composición de las poblaciones de estudio, a los diferentes tamaños de muestra, a las covariables incluidas en el análisis y a si el estudio está realizado en gemelos o en familias. El estudio realizado por Sung *et al*,³³ el cual está basado en un estudio de gemelos, es el que presenta las heredabilidades más altas, debido a que los estudios de gemelos son más propensos a mostrar estimaciones de heredabilidades más altas comparadas con aquellas realizadas en estudios de familias.⁴²

En el análisis de factores se encontraron 4 factores claramente diferenciados, el primero conformado por los seis síntomas de ERGE, lo cual era de esperarse debido a la construcción del cuestionario ReQuest en la Práctica,^{36,37} utilizado para medir la intensidad de los síntomas de esta enfermedad. La heredabilidad de este componente fue de 31%. Los componentes del síndrome metabólico estuvieron agrupados en dos factores, el Factor II conformado por la presión arterial sistólica y diastólica y el Factor III conformado por circunferencia de cintura, glucosa basal en ayuno, triglicéridos y colesterol HDL. Esta agrupación de los componentes del síndrome metabólico coincide con lo reportado por Lin *et al*³⁰ en cuanto a la conformación de los factores, sin embargo hubo diferencias en el reporte de heredabilidad de los mismos, dado que en nuestro estudio encontramos que ésta fue 43 y 53% para el Factor II y III respectivamente, mientras que en el estudio de Lin *et al* la heredabilidad fue del 20 y 44%. Esta diferencia pudiera deberse además de antecedentes genéticos y ambientales, a la conformación de los pedigrees, debido a que en este último estudio el tamaño de familia vario de 3 a 53 con una media de 9 integrantes, mientras que en nuestro estudio la conformación de los pedigrees fue más homogéneo, con tamaños de

familia que oscilaron entre 13 y 32 con una media de 16 individuos. En otro estudio realizado por Sung *et al*,³³ los componentes del síndrome metabólico también son agrupados en dos factores, la diferencia es que los componentes quedaron conformados por los lípidos y circunferencia de cintura, mientras que el otro factor estuvo conformado por glucosa basal en ayuno, nivel medio de presión arterial y circunferencia de cintura. La heredabilidad para estos factores fue del 63 y 60% respectivamente. Estas diferencias respecto a lo encontrado en nuestro estudio, pudieran deberse a que Sung *et al* estudian población de origen coreano, además de que su diseño está basado en gemelos. Por último, nuestro Factor IV estuvo conformado exclusivamente por los marcadores de inflamación de fibrinógeno y CRP, cuya heredabilidad fue de 48%, sugiriendo que la variabilidad de los componentes de inflamación es explicada de manera importante por factores genéticos.

El análisis de ecuaciones poligénicas bivariadas muestra que la intensidad del síntoma de acidez comparte genes en común con el incremento del nivel de glucosa basal en ayuno y con la presencia de DM ($\rho_G = 0.40$ y $\rho_G = 0.49$ respectivamente). Estas correlaciones genéticas pudieran explicar las asociaciones fenotípicas encontradas en otros estudios, como la asociación entre hiperglucemia y esofagitis por reflujo,²² así como la presencia de DM y reflujo gastroesofágico anormal.²⁶ Es decir, estas asociaciones fenotípicas pudieran deberse en gran medida a la coexistencia de factores genéticos en común entre estos rasgos. Las alteraciones del sueño, y el indicador total ReQuest score también mostraron una correlación genética relevante y estadísticamente significativa con el incremento del nivel de glucosa basal en ayuno. No encontramos correlaciones genéticas relevantes y estadísticamente significativas entre la intensidad de los demás síntomas de ERGE y los otros componentes del síndrome metabólico. Por otra parte, las correlaciones genéticas significativas que encontramos entre los marcadores de inflamación (fibrinógeno y CRP) y la circunferencia de cintura y el BMI confirman la fuerte relación bien establecida en la literatura entre estos rasgos, en este caso desde el punto de vista de factores genéticos en común.

Una de las limitaciones que se le pudiera señalar a este estudio es que analizamos población general o *relativamente sana* en cuanto a la presencia de la enfermedad del reflujo gastroesofágico, es decir, no utilizamos sujetos probando. Sin embargo, cabe resaltar que la finalidad de este estudio fue analizar la heredabilidad de la intensidad de los síntomas de ERGE, y no la presencia o ausencia de esta patología. En otras palabras, independientemente de cuál haya sido el grado de la intensidad de estos síntomas, si éstos son explicados de manera importante por factores genéticos se esperaría que en general los individuos presenten niveles de intensidad similares al resto de los integrantes dentro de cada familia. En este sentido, la utilización del cuestionario ReQuest en la Práctica fue muy útil debido a su métrica de tipo cuantitativa, permitiendo la estimación de la heredabilidad de la intensidad de los síntomas de ERGE como rasgos cuantitativos, cuya maximización en el análisis de heredabilidad es más rápida y más confiable que el análisis de rasgos discretos.⁴³ Una fortaleza de este estudio es el análisis de familias extendidas, las cuales brindan una mayor eficiencia estadística que cualquier otro diseño (familias nucleares o gemelos) para la determinación de la heredabilidad, requiriendo un menor tamaño de muestra que los otros diseños.^{44,45}

En conclusión, en el presente estudio demostramos que la intensidad de algunos síntomas de ERGE, los componentes del síndrome metabólico y los marcadores de inflamación son explicados de manera considerable por factores genéticos en una muestra de familias mexicanas. Las correlaciones genéticas estadísticamente significativas entre la intensidad de algunos síntomas de ERGE y glucosa basal en ayuno, sugieren que la asociación de factores genéticos entre la intensidad de los síntomas de ERGE y el síndrome metabólico pudiera estar mediada por factores genéticos implicados en el nivel de concentración de glucosa en sangre. Estos resultados proveen evidencia que justifica la realización de una mayor investigación, como la determinación de un mapeo genético para ubicar regiones de susceptibilidad para el desarrollo de ERGE y del síndrome metabólico.

Referencias

- ¹ Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterol* 1997; 112: 1448-1456.
- ² Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 231(Suppl): 3-8.
- ³ Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 4a): 99S-103S.
- ⁴ Delaney BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 8): 2-4.
- ⁵ Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:131-7.
- ⁶ Uscanga L, Nogueira-de-Rojas JR, Gallardo E, Bernal-Reyes R, González M, Ballesteros-Amozurrutia A, y el grupo Mexicano para el Estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Resultados del consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de la ERGE. *Gastroenterol Mex* 2002; 67(3).
- ⁷ Huerta-Iga F, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Carmona-Sánchez RI, and el Grupo Mexicano para el Estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico 2011. Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte I. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(4):193-213.
- ⁸ World Health Organization - NCD Country Profiles, 2011. Available at: http://www.who.int/nmh/countries/usa_en.pdf?ua=1. Accessed June 07, 2014.
- ⁹ Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- ¹⁰ Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 199-211.
- ¹¹ Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CD, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2340-8.
- ¹² Murray L, Johnston B, Lane A, Harvey I, Donovan J, Nair P, et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: the Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol* 2003;32:645-50.
- ¹³ Nandurkar S, Locke GR 3rd, Fett S, Zinsmeister AR, Cameron AJ, Talley NJ. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:497-505.
- ¹⁴ Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106:642-9.
- ¹⁵ Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000;47:26-9.
- ¹⁶ van Oijen MG, Josemanders DF, Laheij RJ, et al. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neth J Med* 2006;64:45-49.
- ¹⁷ El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases esophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56: 749-55.
- ¹⁸ El-Serag HB, Tran T, Richardson P, Ergun G. Anthropometric correlates of intragastric pressure. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:887-91.
- ¹⁹ Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-183.
- ²⁰ Iwasaki E, Suzuki H, Sugino Y, Iida T, Nishizawa T, Masaoka T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T. Decreased levels of adiponectin in obese patients with gastroesophageal reflux evaluated by videoesophagography: Possible relationship between gastroesophageal reflux and metabolic syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23 (2008) Suppl. 2; S216-S221.

-
- ²¹ Kallel L, Bibani N, Fekih M, Matri S, Karoui S, Mustapha NB, Serghini M, Zouiten L, Feki M, Zouari B, Boubaker J, Kaabachi N, Filali A. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. *Diseases of the Esophagus*, 2011; 24:153–159
- ²² Moki F, Kusano M, Mizuide M, Shimoyama Y, Kawamura O, Takagi H, Imai T. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26, 2007, 1069–1075.
- ²³ Hsu CS, Wang PC, Chen JH, Su WC, Tseng TC, Chen HD, Hsiao TH, Wang CC, Lin HH, Shyu RY, Chao YC. Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 2011 Blackwell Publishing Ltd.
- ²⁴ Matsuzaki J, Suzuki H, Iwasaki E, Yokoyama H, Sugino Y, Hibi T. Serum lipid levels are positively associated with non-erosive reflux disease, but not with functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:965–e251.
- ²⁵ Park JH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(35): 5442-5447 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/5442.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.5442>
- ²⁶ Lluh Irene, Ascaso JF, Mora Francisco, Minguez M, Peña A, Hernández A, Benages A. Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol* 1999;94:919-924.
- ²⁷ Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003; 52:1085-1089.
- ²⁸ Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*, 2002; 122(1):55-9.
- ²⁹ López-Alvarenga JC, Solís-Herrera C, Kent JW, Jaju D, Albarwani S, Al-Yahyahee S, Hassan MO, Bayoumir R, Comuzzie AG. Prevalence and heritability of clusters for diagnostic components of metabolic syndrome: The Oman family study. *Metabolic Syndrome and related disorders* 2008;6(2).
- ³⁰ Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 2005;48:2006-2012.
- ³¹ Austin MA, Edwards KL, McNeely MJ, Chadler WL, Leonetti DL, Talmud PJ, Humphries SE, Fujimoto WY. Heritability of Multivariate Factors of the Metabolic Syndrome in Nondiabetic Japanese Americans. *Diabetes*. 2004;53:1166-1169.
- ³² Bellia A, Giardina E, Lauro D, Tesauro M, Di Fede G, Cusumano G, Federici M, Rini GB, Novelli G, Lauro R, Sbraccia P. “The Linosa Study”: Epidemiological and heritability data of the metabolic syndrome in a Caucasian genetic isolate. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 19(7):455-461.
- ³³ Sung J, Lee K, Song YM. Heritabilities of the metabolic syndrome phenotypes and related factors in Korean twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12):4946-4952.
- ³⁴ van Dongen J, Willemsen G, Chen WM, de Geus EJ, Boomsma DI. Heritability of metabolic syndrome traits in a large population-based sample. *J Lipid Res* 2013; 54(10):2914-2923.
- ³⁵ Valdovinos MA, Capítulo 31 Enfermedad por reflujo gastroesofágico páginas 189-193, LIBRO: *Gastroenterología*. Coeditores: José de Jesús Villalobos Pérez, Marco Antonio Olivera Martínez, Miguel Ángel Valdovinos Díaz. Méndez Editores, 5ª. Edición, 2006. ISBN: 968-5328-61-7.
- ³⁶ Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, Berghöfer P, Gatz G, Mönnikes H. Evaluation of GERD Symptoms during Therapy Part I. Development of the New GERD Questionnaire ReQuest™. *Digestion* 2004;69:229-237.
- ³⁷ Rubin G, Uebel P, Brimo-Hayek A, Heys KH, Doerfler H, Heading RC. Validation of a brief symptom questionnaire (ReQuest in Practice) for patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:846-851.
- ³⁸ López-Alvarenga JC, Orr W, Vargas-Romero JA, Remes-Troche JM, Morales-Arámbula M, Soto-Pérez JC, Mateos-Pérez G, Sobrino-Cossío S, Teramoto-Matsubara O, López-Colombo A, Orozco-Gamiz A, Saez-Ríos A, Arellano-Plancarte A, Chiu-Ugalde J, Tholen A, Horbach S, Lundberg L, Fass R. Relief of Night-time Symptoms Associated With Gastroesophageal Reflux Disease Following 4 Weeks of Treatment With Pantoprazole

Magnesium: The Mexican Gastroesophageal Reflux Disease Working Group. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20(1):64-73.

³⁹ Lopez-Alvarenga JC, Sobrino-Cossio S, Fass R, Vargas-Romero JA. Physicians and Patients Measure Different Dimension on Assessment for Gastroesophageal Reflux Disease-Related Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(4):381-386.

⁴⁰ Falconer DS, Mackay T. *Introduction to Quantitative Genetics*, fourth edition, 1996. ISBN 0582-24302-5.

⁴¹ Stevens J, *Applied multivariate statistics for the social sciences*. 1986, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.

⁴² Kraja AT, Rao DC, Weder AB, Cooper R, Curb JD, Hanis CL, Turner ST, de Abbrade M, Hsiung CA, Quertermous T, Zhu X, Pownall MA. Two major QTLs and several others relate to factors of metabolic syndrome in the family blood pressure program. *Hypertension* 2005;46:751-757.

⁴³ SOLAR Manual. Chapter 9. Advanced modeling topics. Discrete traits. Available at: <http://www.biostat.wustl.edu/genetics/geneticssoft/manuals/solar210/09.chapter.html> Accessed October 10, 2014.

⁴⁴ Comuzzie AG, Williams JR, Martin J, Blangero J. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med* 2001; 79: 57-70.

⁴⁵ Williams JT, Blangero J. Power of variance component linkage analysis to detect quantitative trait loci. *Ann Hum Genet* 1999;63:545-563.

2.2 Asociación entre la severidad de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome metabólico en familias del Valle de México

Abstract

Objetivo: Analizar la asociación entre la severidad de la intensidad de los síntomas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y los componentes del síndrome metabólico en familias residentes en el Valle de México.

Metodología Estudio transversal que incluyó 32 familias extendidas residentes del Valle de México. La severidad de los síntomas de ERGE fue evaluada mediante el cuestionario ReQuest en la Práctica. Se construyó un indicador global (total ReQuest score) como la suma de la severidad de los todos los síntomas de ERGE. Los componentes del síndrome metabólico así como éste fueron definidos según los criterios del Programa Nacional de Educación del Colesterol, panel de tratamiento para adultos III. Un análisis de regresión multinivel fue usado para determinar predictores independientes para la severidad de síntomas de ERGE (total ReQuest score)

Resultados: 585 sujetos fueron incluidos, la edad promedio fue de 42(\pm 16.7) años, 57% fueron mujeres. En el modelo multinivel de regresión lineal múltiple, la variable dicotómica del síndrome metabólico resultó ser un factor de riesgo independiente (Beta= 1.9, p-value<0.05) para la severidad de los síntomas de ERGE, este efecto se incrementa al interactuar con la variable de efecto del tratamiento obteniendo una beta conjunta de 6.8 (p-value= 0.005)

Conclusiones: En este estudio, encontramos que el síndrome metabólico, analizado como variable dicotómica, resultó ser un factor de riesgo independiente para el total ReQuest score (p-value <0.05), efecto que se incrementa al interactuar de manera conjunta con el tratamiento contra la hipertensión (p-value = 0.005), por lo que se deben tener en cuenta estos factores para un mejor control del paciente con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es un conglomerado de desórdenes metabólicos definido como la presencia de tres o más de los siguientes factores: obesidad abdominal (circunferencia de cintura incrementada), concentración baja en suero de colesterol de alta densidad (HDL-C), concentración de triglicéridos elevados (TG), presión arterial elevada y concentración alta de glucosa basal en ayunas (o presencia de diabetes).¹ La prevalencia del síndrome metabólico se ha incrementado alrededor del mundo,² lo cual representa un problema de salud pública, particularmente en países occidentales. En Estados Unidos la prevalencia en adultos asciende a 37%.³ En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) y basados en los criterios del Programa Nacional de Educación del Colesterol, Panel de tratamiento para adultos III (NCEP-ATP III)⁴ la prevalencia nacional en adultos mayores o iguales a 20 años es del 37%⁵ lo cual representa un problema de salud pública. El SM es considerado un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares⁶ y otras enfermedades crónicas, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).^{7,8}

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es la más común de las enfermedades gastrointestinales superiores en los países occidentales, donde se estima que entre el 20 y 44% de la población presenta uno o varios episodios sintomáticos por lo menos una vez al mes.^{9,10,11,12,13} En México, la mayoría de los estudios realizados han encontrado cifras similares a las reportadas en otros países, observando que al menos un tercio de la población estudiada presenta pirosis por lo menos una vez al mes (35-44%).^{14,15}

Varios factores se han identificado para la predisposición del desarrollo de la ERGE, entre los que se encuentran; factores genéticos^{16,17} que determinan la variabilidad en el comportamiento de la fisiología gastrointestinal del tubo digestivo alto, que en asociación con la producción diaria de ácido clorhídrico, el número de episodio de relajación o grado de incompetencia del esfínter esofágico inferior (EEI),

la capacidad del esófago para depurar el ácido clorhídrico, el retardo en el vaciamiento gástrico o la resistencia tisular, determinan la aparición de ERGE.^{18,19,20}

En las últimas décadas se ha observado un incremento de estudios que analizan la relación entre la ERGE y el síndrome metabólico, sin embargo esta asociación no está del todo clara. Algunos investigadores han planteado al SM como un factor predictivo para la presencia de la ERGE.²¹ La obesidad es el componente del SM que más se han relacionado con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, donde la mayoría de los estudios realizados^{22,23,24,25,26} han encontrado una asociación positiva entre estas entidades, mientras que otros no han encontrado asociación alguna.^{27,28} Recientemente, se ha sugerido que la obesidad abdominal pudiera ser un importante factor causal para el desarrollo de los síntomas de ERGE más que la obesidad expresada como un elevado índice de masa corporal (BMI).²⁹ En un estudio realizado por Iwasaki *et al.*³⁰ se encontró que los scores de los síntomas de ERGE estuvieron correlacionados positivamente con el BMI y circunferencia de cintura pero negativamente con HDL-C. Moki *et al.*³¹ encontraron que la prevalencia de esofagitis por reflujo se incrementó significativamente con un aumento del índice de masa corporal, presión arterial, triglicéridos y glucosa en sangre en ayunas. Por otra parte, algunos estudios han encontrado una asociación positiva entre el síndrome metabólico y la ERGE medida ya sea como síntomas o como esofagitis erosiva.^{7,8,32,33}

Debido a que factores genéticos y ambientales contribuyen en el desarrollo de enfermedades crónico-funcionales y degenerativas como la ERGE y el SM, en esta investigación se analizaron familias extendidas. El hecho de que ciertas entidades patológicas dependan de factores genéticos significa que algunas familias serán más susceptibles a manifestar estas patologías en comparación con otras. La ventaja de realizar este tipo de estudios en familias es que brindan mayor eficiencia estadística debido a que los individuos dentro de cada una de éstas son dependientes unos de otros. Además de *controlar* los factores genéticos mediante la inclusión de familias extendidas, la asociación entre los síntomas de ERGE y los componentes del SM puede estar mediada por marcadores de inflamación como la proteína C reactiva (CRP) y el fibrinógeno. Bajo este contexto, el objetivo de esta investigación es analizar la

asociación entre la intensidad de los síntomas de ERGE y los componentes del síndrome metabólico en conjunto con marcadores de inflamación (proteína C reactiva y fibrinógeno) en familias extendidas residentes en el Valle de México.

Metodología

Diseño, población de estudio y reclutamiento

Estudio transversal que incluye 32 familias extendidas residentes en el Valle de México con al menos 13 miembros, cada una, con edad mayor de 18 años. Las familias fueron seleccionadas mediante un muestreo a conveniencia y debido a la alta prevalencia de los síntomas de ERGE y de los componentes del síndrome metabólico en México, no fue necesario que algún miembro de la familia refiera de manera previa la presencia de alguna de estas patologías ni la presencia de síntomas.

Los criterios de exclusión fueron aquellas familias donde alguno de sus integrantes padeciera de alguna anomalía de transmisión genética que pudiera ser clínicamente detectable por historia clínica o pruebas de laboratorio como: hipercolesterolemia familiar homocigota y heterocigota; síndrome de hiperquilomicronemia; hemoglobinopatías; distrofia muscular de Duchenne; hemofilia; enfermedad de Huntington; síndrome de Marfan y fenilcetonuria. Además, se excluyeron mujeres embarazadas debido a los cambios metabólicos presentes en este periodo, entre éstos: mayor frecuencia de síntomas de ERGE, lo cual podría ser un potencial confusor para los resultados del estudio. Las mujeres embarazadas presentan la prevalencia más elevada de síntomas de ERGE, ya que el 48-79% tienen pirosis diaria.³⁴

Los participantes fueron reclutados en un hospital de tercer nivel de atención (Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”), donde investigadores, médicos especialistas y personal de enfermería previamente capacitado contribuyó en la aplicación de cuestionarios, la obtención de muestras sanguíneas y medidas antropométricas a cada miembro de la familia participante. El periodo de reclutamiento abarcó desde septiembre de 2010 a septiembre de 2014.

Instrumentos de recolección y medición de la información

Cuestionarios

La severidad de los síntomas de ERGE fue evaluada a través del cuestionario ReQuest en la Práctica® conformado por seis dimensiones (bienestar general, molestias de acidez, molestias abdominales bajas, molestias abdominales altas, náusea y alteraciones del sueño) empleando una escala visual análoga de 10 cms, haciendo referencia a la intensidad de estos síntomas en las últimas 24 horas. Este cuestionario fue validado en Alemania, Francia, España, el Reino Unido y Estados Unidos,^{35,36} el cual ha sido traducido a diferentes idiomas aplicándose en diversas poblaciones incluyendo a México.^{37,38} Adicional a este cuestionario, los participantes también llenaron un cuestionario de características socio-demográficas.

Mediciones antropométricas, clínicas y definición del síndrome metabólico

Las medidas de circunferencia de cintura (WC), talla y peso fueron realizadas por asistentes de investigación previamente capacitados. La WC fue medida con una cinta métrica flexible en el nivel medio entre el borde lateral más bajo de las costillas y la cresta iliaca lateral más alta. Esta medición se realizó después de una inhalación y expiración normal, registrándose al 0.1 cm más cercano.

La presión arterial sistólica (SBP) y diastólica (DBP) la registró un único médico para todos los integrantes de las familias, mediante la utilización de un esfigmomanómetro. El paciente debió haber permanecido en reposo 15 minutos antes del registro realizándose 3 lecturas independientes, considerando para este estudio el promedio de las últimas dos mediciones.

Los participantes fueron clasificados con síndrome metabólico, de acuerdo al criterio de NCEP-ATP III,⁴ si ellos presentaban al menos tres de los siguientes componentes: (1) circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres, (2) concentración de triglicéridos ≥ 150 mg/dl, (3) baja concentración de colesterol HDL (< 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres), (4) hipertensión arterial (≥ 130 mmHg en la presión arterial sistólica o ≥ 85 mmHg en la presión

arterial diastólica), o (5) glucosa basal en ayuno ≥ 100 mg/dl o con diagnóstico previo de diabetes.

Mediciones sanguíneas

Después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas, los participantes asistieron al hospital, donde se les extrajo muestras de sangre para la determinación de niveles de glucosa, lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), triglicéridos (TG), fibrinógeno y proteína C-reactiva (CRP) en suero. Para la determinación de glucosa basal en ayuno se utilizó el método analítico basado en reacción de glucosa oxidasa, el cual tiene un coeficiente de variación (CV) total de 4%. La determinación de la concentración de triglicéridos se realizó mediante el método enzimático Trinder, con un CV total de 4.5%. La concentración de colesterol HDL se determinó mediante el método de determinación por absorbancia de luz, con un CV total de 4.5%. Todos estos biomarcadores se determinaron mediante el equipo LX-20 y LX-20-PRO. La concentración de fibrinógeno se determinó mediante la técnica de espectrofotometría óptica, el cual tiene un CV total de 3.4%, con el equipo BCS MAC de Siemens, mientras que la concentración de CRP se determinó con la técnica de Nefelometría con el equipo IMAGE 800 de Beckman, con un CV total del 7.5%. La determinación de todos estos marcadores fue realizada en el laboratorio central del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Análisis estadístico

Las variables continuas son reportadas como la media \pm desviación estándar (SD) como la edad, intensidad de síntomas de ERGE (bienestar general, molestias de acidez, molestias abdominales bajas, molestias abdominales altas, náusea, alteraciones del sueño y el indicador total ReQuest score, construido como la suma de todos estos síntomas), medidas antropométricas (WC e índice de masa corporal (BMI, kg/m²)), componentes del síndrome metabólico (SBP, DBP, concentración de glucosa basal en ayuno, TG y HDL-C) y marcadores de inflamación (concentración de fibrinógeno y CRP). Debido a que existe dimorfismo sexual para las variables antropométricas y metabólicas, se realizó un contraste de variables bioquímicas y

antropométricas mediante la prueba estadística t-Student. Para esta prueba, las variables de la intensidad de los síntomas de ERGE se transformaron mediante la función de raíz cuadrada, mientras que los componentes metabólicos y de inflamación fueron log-transformados debido a que mostraban desviación positiva corroborada por la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables dicotómicas de los componentes del síndrome metabólico (presencia o ausencia), presencia del síndrome metabólico según la NCEP-ATP III, status de tabaquismo (sí o no), status de alcoholismo (sí o no), diagnóstico previo de hipertensión (sí o no), así como la variable de tratamiento de hipertensión (sí o no) fueron reportadas como el porcentaje de éstas en la población. Estas variables fueron comparadas entre hombres y mujeres mediante la prueba χ^2 de Pearson.

Antes de realizar un modelo de regresión múltiple, se calculó una matriz de correlación entre los componentes del síndrome metabólico y los componentes de inflamación utilizando variables continuas para conocer el grado de relación lineal entre éstas. Las variables metabólicas y de inflamación fueron log-transformadas debido a que no eran normales y después se calculó una matriz de correlación de Pearson. La significancia estadística de estas correlaciones se indica al 0.05 y 0.01. Debido a la existencia de correlación se realizó un análisis de factores con estas variables continuas, previamente transformadas, mediante el método de componentes principales, aplicando una rotación varimax con la finalidad de facilitar la identificación de las variables dentro de cada uno de los factores. El número de factores fue determinado utilizando el criterio del eigen valor mayor a 1. Las variables con cargas >0.4 fueron consideradas como parte del factor.³⁹

Se calcularon modelos multinivel de regresión lineal múltiple para analizar la asociación con la variable dependiente total ReQuest score. Uno de estos modelos incluyó como covariables a los componentes formados mediante el análisis de factores con la finalidad de evitar incluir variables correlacionadas en el modelo. En otro modelo se incluyó la variable dicotómica (presencia o ausencia) del síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la NCEP-ATP III. Y en el modelo final, además de incluir la variable dicotómica del síndrome metabólico se consideró la interacción

entre las variables tratamiento de hipertensión (sí o no) y el síndrome metabólico. Todos estos modelos múltiples se ajustaron por edad, sexo, status de tabaquismo (sí o no), status de alcoholismo (sí o no) y tratamiento de hipertensión (sí o no). La familia fue considerada como la variable de agrupamiento o de segundo nivel. Se consideró que existe asociación estadísticamente significativa entre la variable total ReQuest score y las covariables con un $p\text{-value} < 0.05$. Además de presentar los coeficientes beta y el $p\text{-value}$, se estimó el tamaño del efecto (d de Cohen) de cada covariable en los modelos, tomando como criterio >0.2 efecto pequeño, pero no trivial, >0.5 efecto mediano y >0.8 efecto grande. Las pruebas estadísticas, incluyendo el análisis de factores y los modelos multinivel de regresión lineal múltiple se realizaron mediante el software estadístico STATA versión 13.0.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética, de Investigación y de Bioseguridad del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Cada participante recibió y firmó un consentimiento informado por escrito.

Resultados

En este estudio se incluyeron 32 familias extendidas, residentes en la ciudad de México, representando un total de 585 individuos (249 hombres y 336 mujeres), con una mediana de edad de 41 años y con 27 y 53 años para el primer y tercer cuartil respectivamente. El tamaño de las familias osciló entre 13 y 32 individuos con una media de 16 sujetos. En la Tabla 1 se muestran las características de la población de estudio como la edad, la intensidad de los síntomas de ERGE, los componentes del síndrome metabólico, los componentes de inflamación y la prevalencia del síndrome metabólico de acuerdo a la NCEP-ATP III, así como el porcentaje de status tabáquico, status de alcoholismo, porcentaje con diagnóstico previo de hipertensión arterial y en tratamiento para esta enfermedad, todas estas variables estratificadas por sexo.

Los hombres mostraron valores promedio estadísticamente significativos más altos que las mujeres en circunferencia de cintura (93.6 vs. 86.1 cm), triglicéridos (199.3 vs. 162.3 ml/dl), status de tabaquismo (33.3 vs. 10.4%) y status de alcoholismo (83.9 vs. 62.5%), mientras que las mujeres mostraron valores promedio estadísticamente significativos más altos que los hombres en edad (39.3 vs. 43.1 años), molestias abdominales bajas (1.9 vs. 2.4), el indicador total ReQuest score (12.0 vs. 13.8), colesterol HDL (37.6 vs. 45.7 ml/dl), fibrinógeno (294.1 vs. 340.1 mg/dl), CRP (4.2 vs. 4.8 mg/dl), en diagnóstico previo de hipertensión (10.0 vs. 19.1%) y en porcentaje de personas en tratamiento de hipertensión arterial (9.6 vs. 18.5%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el valor medio del BMI y de la prevalencia del síndrome metabólico según el sexo de los participantes.

Table 1. Description of general data, severity of GERD symptoms, components of metabolic syndrome and inflammation components by sex

Variables	All, n=585	Men, n=249	Women, n=336	p-value ^a
Age (years)	41.5 (16.7)	39.3 (16.9)	43.1 (16.4)	0.006
General well-being of GERD	2.8 (2.2)	2.6 (2.2)	2.9 (2.2)	0.094
Acid complaints	1.9 (2.3)	1.9 (2.3)	1.9 (2.4)	0.762
Upper abdominal complaints	2.0 (2.3)	1.8 (2.2)	2.2 (2.4)	0.104
Lower abdominal complaints	2.2 (2.5)	1.9 (2.4)	2.4 (2.6)	0.018
Nausea	1.2 (1.8)	1.1 (1.7)	1.2 (1.9)	0.483
Sleep disturbances	3.0 (3.1)	2.6 (2.9)	3.2 (3.2)	0.101
Total ReQuest score	13.0 (10.4)	12.0 (10.4)	13.8 (10.4)	0.018
Waist circumference (cm)	89.3 (13.7)	93.6 (13.7)	86.1 (12.8)	< 0.001
Body mass index (kg/m ²)	28.0 (6.1)	28.0 (6.2)	27.9 (5.9)	0.832
Systolic blood pressure (mm Hg)	116.7 (17.1)	117.8 (14.5)	115.8 (18.7)	0.077
Diastolic blood pressure (mm Hg)	73.0 (10.4)	73.9 (10.4)	72.4 (10.4)	0.093
Fasting plasma glucose (mg/dl)	100.3 (39.3)	100.7 (42.9)	100.0 (36.4)	0.926
Triglycerides (mg/dl)	178.0 (117.9)	199.3 (129.8)	162.3 (105.8)	< 0.001
HDL cholesterol (mg/dl)	42.3 (11.2)	37.6 (8.4)	45.7 (11.8)	< 0.001
Fibrinogen (mg/dl)	320.5 (83.0)	294.1 (74.6)	340.1 (83.6)	< 0.001
C-reactive protein (mg/dl)	4.5 (4.6)	4.2 (4.8)	4.8 (4.5)	0.002
WC Men ≥ 102 cm, Women ≥ 88 cm (%)	31.2	20.6	39.1	< 0.001 ^b
TG ≥ 150 mg/dl (%)	48.7	57.4	42.2	< 0.001 ^b
HDL-C Men <40, Women < 50 mg/dl (%)	69.6	67.1	71.4	0.257 ^b
SBP ≥ 130 or DBP ≥ 85 mm Hg or TX-BP (%)	26.8	26.9	26.7	0.963 ^b
FPG ≥ 100 mg/dl or previous DX of DM (%)	25.9	26.6	25.3	0.720 ^b
SM by NCEP-ATP III (%)	34.9	34.9	34.8	0.976 ^b
Smoking status, yes=1, (%)	19.3	33.3	10.4	< 0.001 ^b
Drink alcoholic beverages, yes=1 (%)	71.6	83.9	62.5	< 0.001 ^b
Previous diagnosis of hypertension (%)	15.2	10.0	19.1	0.004 ^b
Treatment for hypertension (%)	14.7	9.6	18.5	0.003 ^b

Data for continuous variables are presented as means (SD). Data for dichotomous variables are presented as percentages (%).

^a Student's t-test was performed in all continuous variables. The GERD symptom variables were square root transformed, the components of metabolic syndrome and inflammation components were log₁₀ transformed.

^b χ^2 of Pearson was calculated.

GERD, gastroesophageal reflux disease; WC, waist circumference; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; TX-BP, hypertension treatment; FPG, fasting plasma glucose; DX of DM, diagnosis of diabetes mellitus; SM, metabolic syndrome.

En la matriz de correlación de Pearson se muestra que existe alta correlación entre los logaritmos de las variables metabólicas y de inflamación. Las correlaciones más altas se observan entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica ($r=0.71$, p -value <0.01) y entre el fibrinógeno y la CRP ($r=0.55$, p -value <0.01). Las variables que resultaron estar muy correlacionadas con el resto de los componentes metabólicos y de inflamación fueron circunferencia de cintura y glucosa basal en ayuno (ver Tabla 2).

Table 2. Pearson correlation between total ReQuest score, components of metabolic syndrome and inflammation components

	Total ReQuest score	<i>logWC</i>	<i>logSBP</i>	<i>logDBP</i>	<i>logFPG</i>	<i>logTG</i>	<i>Log</i> HDL-C	<i>Log</i> Fibrinogen	<i>logCRP</i>
Total ReQuest score	1.00								
<i>logWC</i>	0.04	1.00							
<i>logSBP</i>	0.06	0.36**	1.00						
<i>logDBP</i>	0.08	0.33**	0.71**	1.00					
<i>logFPG</i>	0.07	0.24**	0.23**	0.17**	1.00				
<i>logTG</i>	-0.04	0.39**	0.32**	0.26**	0.29**	1.00			
<i>Log</i> HDL-C	0.06	-0.33**	-0.08	-0.04	-0.15**	-0.38**	1.00		
<i>Log</i> Fibrinogen	0.06	0.21**	0.07	0.01	0.11**	0.07	0.06	1.00	
<i>logCRP</i>	0.09*	0.36**	0.18**	0.18**	0.17**	0.18**	-0.07	0.55**	1.00

*** Significant correlation at * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; CRP, C-reactive protein.

El análisis de factores con los logaritmos de los componentes metabólicos y de inflamación se muestra en la Tabla 3. Tres factores fueron extraídos de las seis variables metabólicas y las dos de inflamación. Los componentes del síndrome metabólico fueron agrupados en los dos primeros factores (Factor 1 y Factor 2). El Factor 1 fue conformado por la presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, mientras que el Factor 2 estuvo conformado por circunferencia de cintura, glucosa basal en ayuno, triglicéridos y colesterol HDL. El tercer factor (Factor 3) estuvo

conformado por las variables de inflamación del fibrinógeno y la proteína C-reactiva. La varianza explicada por estos tres factores fue del 67.5%.

Table 3. Results of factor analysis and variance components

	Factor 1 (SBP/ DBP)	Factor 2 (WC/FPG/ TG/HDL-C)	Factor 3 (Fibrinogen/CRP)
Factor loadings			
WC	0.37	0.55	0.37
SBP	0.90	0.11	0.07
DBP	0.91	0.03	0.03
FPG	0.23	0.42	0.20
TG	0.27	0.73	0.09
HDL-C	0.08	-0.84	0.08
Fibrinogen	-0.03	-0.06	0.89
CRP	0.14	0.12	0.85
Percentage of variance (%)	24.2	22.0	21.3

All variables were treated as continuous. The components of metabolic syndrome and inflammation components were log transformed.

WC, waist circumference; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; FPG, fasting plasma glucose; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; CRP, C-reactive protein.

El análisis de regresión lineal múltiple multinivel se realizó primeramente utilizando los componentes metabólicos y de inflamación de manera continua a través de los tres componentes formados con el análisis de factores. La variable dependiente en este modelo fue la variable del indicador total de la severidad de los síntomas de ERGE (total ReQuest score). El modelo se ajustó por sexo, edad, status tabáquico, status de alcohol y tratamiento contra la hipertensión. En este modelo, que se muestra en la Tabla 4, ningún factor o variable de ajuste resultó ser estadísticamente significativa al 95% de confianza en su asociación con la variable dependiente.

Table 4. Multilevel multiple linear regression model, where the dependent variable is total ReQuest score and the independent variables are the factors formed by the components of metabolic syndrome and inflammation components

Variables	Beta (SE)	p-value	Effect size (Cohen's d)
Sex	0.911 (1.022)	0.372	0.102
Age	-0.036 (0.030)	0.239	0.156
Smoking	-0.508 (1.144)	0.657	0.014
Alcohol consumption	-1.016 (1.003)	0.311	0.089
Hypertension treatment	2.332 (1.363)	0.087	0.166
Factor 1 (SBP/ DBP)	0.580 (0.505)	0.250	0.156
Factor 2 (WC/FPG/ TG/HDL-C)	-0.061 (0.492)	0.901	0.017
Factor 3 (CRP/ Fibrinogen)	0.871 (0.472)	0.065	0.141
Constant	13.352 (2.268)	0.000	0.716

SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; WC, waist circumference; FPG, fasting plasma glucose; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; CRP, C-reactive protein.

En la tabla 5 se muestran dos modelos de regresión lineal múltiple multinivel, en dónde la variable dependiente es el indicador total de la severidad de los síntomas de ERGE (total ReQuest score). En el primer modelo se observa que la variable dicotómica del SM de acuerdo a los criterios de la NCEP-ATP III resultó ser estadísticamente significativa al 95% de confianza (p-value <0.05), y la variable dicotómica de tratamiento contra la hipertensión resultó ser marginalmente significativa (p-value = 0.066) en su asociación con la variable dependiente. El tamaño del efecto de acuerdo al criterio de la *d* de Cohen de cada una de estas variables fue del 18%. En el modelo final, además de incluir las mismas variables que en el primer modelo, se incluye la variable de interacción entre en el tratamiento contra la hipertensión (TX-BP) y el síndrome metabólico, resultando esta interacción ser estadísticamente significativa (p-value=0.005). Lo cual indica que no sólo el SM y el tratamiento contra la hipertensión son factores de riesgo independientes para el total ReQuest Score, sino que además existe una interacción multiplicativa entre estas dos variables incrementándose el tamaño del efecto en conjunto hasta en un 25% (*d* de Cohen = 0.254). El coeficiente beta de la interacción fue de 6.84.

Table 5. Multilevel multiple linear regression models, where the dependent variable is total ReQuest score and the independent variables are the metabolic syndrome and inflammation components

	Model without interaction			Final model (with interaction)		
	Beta (SE)	p-value	Effect size (Cohen's d)	Beta (SE)	p-value	Effect size (Cohen's d)
Sex	1.008 (0.926)	0.276	0.115	0.939(0.921)	0.308	0.108
Age	-0.043 (0.029)	0.138	0.166	-0.036 (0.029)	0.206	0.145
Smoking	-0.987 (1.109)	0.374	0.055	-1.021 (1.102)	0.354	0.058
Alcohol consumption	-1.031 (0.975)	0.290	0.087	-1.019 (0.968)	0.293	0.090
TX-BP	2.408 (1.312)	0.066	0.178	-1.581 (1.932)	0.413	0.069
SM by NCEP	1.892 (0.951)	0.047	0.176	0.737 (1.031)	0.475	0.056
Fibrinogen	-0.001 (0.007)	0.928	0.021	-0.001 (0.007)	0.923	0.017
CRP	0.129 (0.116)	0.266	0.090	0.148 (0.116)	0.202	0.102
Interaction TX-BP*SM	-	-	-	6.840 (2.446)	0.005	0.254
Constant	12.577 (2.601)	0.000	0.428	12.719 (2.580)	0.000	0.388

TX-BP, hypertension treatment; SM, metabolic syndrome; CRP, C-reactive protein; interaction TX-BP*SM, interaction between hypertension treatment and metabolic syndrome.

Discusión

En este estudio, analizamos la asociación de la intensidad de los síntomas de ERGE y los componentes del síndrome metabólico y componentes de inflamación en una muestra de familias extendidas residentes en el Valle de México, encontrando que el síndrome metabólico, analizado como variable dicotómica, resultó ser un factor de riesgo independiente para el total ReQuest score (p-value <0.05), y aún más significativa y con un tamaño de efecto conjunto mayor (d de Cohen = 0.254) resultó ser la interacción entre el SM y el tratamiento de hipertensión (p-value = 0.005), lo cual indica que el efecto de la asociación entre el SM y la intensidad de los síntomas de ERGE se incrementa de manera multiplicativa en personas que están en tratamiento para la hipertensión.

Al igual que en otras investigaciones,²¹ en este estudio encontramos que los sujetos bajo tratamiento hipertensivo muestran un riesgo incrementado para presentar una mayor intensidad de los síntomas de ERGE, debido a que estos

medicamentos relajan el esfínter esofágico inferior, aumentando la predisposición del desarrollo de ERGE.^{18,19} En este estudio, mostramos evidencia de que el síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente para el incremento de la intensidad de los síntomas de ERGE (analizada como un indicador total de los seis síntomas de ERGE medidos a través del cuestionario ReQuest en la Práctica). Este resultado es similar al encontrado en otros estudios, como el realizado por Niigaki *et al*,²¹ donde se plantea que el SM debe ser considerado como un factor predictivo para la presencia de la ERGE. Otros estudios también han encontrado una asociación positiva entre estas dos patologías, concluyendo que el SM es un factor de riesgo para la ERGE,^{7,8,32,33} esta última medida ya sea como síntomas o como esofagitis erosiva.

En un modelo de regresión lineal múltiple multinivel en el que se analizaron los tres componentes formados en el análisis de factores, ningún factor resultó estar asociado al 95% de confianza con la variable de interés (total ReQuest score). Sin embargo, el SM, de manera dicotómica, sí resultó estadísticamente significativo en su asociación con la intensidad de los síntomas de ERGE en otro modelo de regresión lineal múltiple multinivel. Esto indica que las variables del SM y de inflamación de manera continua pudieran estar brindando menos información, debido a que éstas no toman en cuenta el hecho de que los participantes podrían estar bajo tratamiento médico, o simplemente que de manera *aislada* no resultan estar asociadas de manera significativa con la intensidad de los síntomas de ERGE.

Algunos estudios han encontrado una asociación positiva entre la obesidad y la enfermedad del reflujo gastroesofágico.^{22,23,24,25,26} pero en nuestro estudio, al igual que en otras investigaciones,^{27,28} no encontramos asociación entre la intensidad de los síntomas de ERGE y el BMI o la circunferencia de cintura de manera individual, probablemente debido a que los participantes de nuestro estudio son personas relativamente sanas en cuanto a la enfermedad del reflujo gastroesofágico. En cuanto a los componentes de inflamación, ni el fibrinógeno ni la proteína C-reactiva resultaron ser estadísticamente significativos, sin embargo hay que tener en cuenta que aunque el tamaño de efecto de la CRP no es muy grande (d de Cohen = 0.102) tampoco es marginal.

Una de las limitaciones que se le podría señalar a este estudio es que analizamos población general o *relativamente sana* en cuanto a la presencia de la enfermedad del reflujo gastroesofágico, es decir, no analizamos sujetos probando para esta patología, ni para medir la presencia o ausencia de algún síntoma, por lo que resultaría complicado clasificar a los participantes con algún(os) síntoma(s) en particular, o con la presencia o ausencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Lo que se midió en los participantes fue la intensidad de los síntomas de ERGE, y como se analizó población general, muchos de ellos reportaron nulidad o casi nulidad en esta intensidad. Esta pudiera ser una explicación del porqué no se encontró asociación alguna entre el total ReQuest score y los componentes del síndrome metabólico en el análisis de factores. No obstante, sí se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la severidad de los síntomas de ERGE y el síndrome metabólico después de ajustar por potenciales confusores. Por otra parte, es bien conocido que factores genéticos contribuyen de la manera considerable en la presencia de los síntomas de ERGE,^{17,18} resultando una fortaleza la inclusión de familias extendidas, debido a que si ciertas patologías como la ERGE son explicados de manera considerable por factores genéticos, se esperaría que en general los individuos presenten niveles de severidad similares al resto de los integrantes dentro de cada familia, las cuales brindan una mayor eficiencia estadística, ya que los miembros son dependientes unos de otros dentro de cada familia extendida. En este estudio, se ajustó esta variabilidad a través de modelos multinivel, donde la variable de grupo o de segundo nivel fue la familia.

En conclusión, en el presente estudio demostramos que el síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente para la severidad de los síntomas de la ERGE medidos a través de un indicador que engloba la suma de los seis síntomas del cuestionario ReQuest en la Práctica. Además el efecto del síndrome metabólico se incrementa de manera considerable al interactuar con el tratamiento para la hipertensión, es decir, existe una interacción multiplicativa de los efectos del SM y del tratamiento para la hipertensión sobre la severidad de los síntomas de ERGE, por lo

que se deben tener en cuenta estos factores para un mejor control del paciente con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Referencias

- ¹ Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010;375:181-183.
- ² Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351-375.
- ³ Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749.
- ⁴ Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
- ⁵ Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Ávila-Burgos L, Villalpardo S, Lazcano E. Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública de México* 2010;52(suplemento 1).
- ⁶ Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:283-303.
- ⁷ Lee YC, Yen AM, Tai JJ, Chang SH, Lin JT, Chiu HM, Wang HP. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 2009, 58:174-181.
- ⁸ Kallel L, Bibani N, Fekih M, Matri S, Karoui S, Mustapha NB, Serghini M, Zouiten L, Feki M, Zouari B, Boubaker J, Kaabachi N, Filali A. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. *Diseases of the Esophagus*, 2011; 24:153-159
- ⁹ Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmstead County, Minnesota. *Gastroenterol* 1997; 112: 1448-1456.
- ¹⁰ Heading R.C. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 231(Suppl): 3-8.
- ¹¹ Johanson JF. Epidemiology of esophageal and supraesophageal reflux injuries. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 4a): 99S-103S.
- ¹² Delaney BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 8): 2-4.
- ¹³ Fass R. Erosive esophagitis and nonerosive reflux disease (NERD): comparison of epidemiologic, physiologic, and therapeutic characteristics. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:131-7.
- ¹⁴ Uscanga L, Nogueira-de-Rojas JR, Gallardo E, Bernal-Reyes R, González M, Ballesteros-Amozurrutia A, y el grupo Mexicano para el Estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Resultados del consenso del Grupo Mexicano para el Estudio de la ERGE. *Gastroenterol Mex* 2002; 67(3).
- ¹⁵ Huerta-Iga F, Tamayo-de la Cuesta JL, Noble-Lugo A, Remes-Troche JM, Valdovinos-Díaz MA, Carmona-Sánchez RI, and el Grupo Mexicano para el Estudio de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico 2011. Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte I. *Revista de Gastroenterología de México*. 2012;77(4):193-213.
- ¹⁶ Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut* 2003; 52:1085-1089.
- ¹⁷ Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR 3rd, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*, 2002; 122(1):55-9.
- ¹⁸ Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: offensive factors and tissue resistance. *Gastroesophageal Reflux Disease*. New York, Marcel Dekker. 2000. Pp 165-192.
- ¹⁹ Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: S35-44.
- ²⁰ Ghoshal UC, Chourasia D. Genetic factors in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Indian Journal Of Gastroenterology* 2011;30 (2):55-62.

-
- ²¹ Niigaki M, Adachi K, Hirakawa K, Furuta K, Kinoshita Y. Association between metabolic syndrome and prevalence of gastroesophageal reflux disease in a health screening facility in Japan. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):463-72.
- ²² Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann. Intern. Med.* 2005; 143: 199–211.
- ²³ Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS, Kelly CD, Camargo CA Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2340–8.
- ²⁴ Murray L, Johnston B, Lane A, Harvey I, Donovan J, Nair P, et al. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: the Bristol Helicobacter Project. *Int J Epidemiol* 2003;32:645–50.
- ²⁵ Nandurkar S, Locke GR 3rd, Fett S, Zinsmeister AR, Cameron AJ, Talley NJ. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:497–505.
- ²⁶ Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Risk factors associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1999;106:642–9.
- ²⁷ Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms in a Swedish population based study. *Gut* 2000;47:26-9.
- ²⁸ van Oijen MG, Joseminders DF, Laheij RJ, et al. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? *Neth J Med* 2006;64:45-49.
- ²⁹ El-Serag HB, Ergun GA, Pandolfino J, Fitzgerald S, Tran T, Kramer JR. Obesity increases esophageal acid exposure. *Gut* 2007; 56: 749–55.
- ³⁰ Iwasaki E, Suzuki H, Sugino Y, Iida T, Nishizawa T, Masaoka T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T. Decreased levels of adiponectin in obese patients with gastroesophageal reflux evaluated by videoesophagography: Possible relationship between gastroesophageal reflux and metabolic syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23 (2008) Suppl. 2; S216–S221.
- ³¹ Moki F, Kusano M, Mizuide M, Shimoyama Y, Kawamura O, Takagi H, Imai T. Association between reflux oesophagitis and features of the metabolic syndrome in Japan. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 26, 2007, 1069–1075.
- ³² Hsu CS, Wang PC, Chen JH, Su WC, Tseng TC, Chen HD, Hsiao TH, Wang CC, Lin HH, Shyu RY, Chao YC. Increasing insulin resistance is associated with increased severity and prevalence of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology Therapeutics*, 2011 Blackwell Publishing Ltd.
- ³³ Park JH, Park DI, Kim HJ, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI. Metabolic syndrome is associated with erosive esophagitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14(35): 5442-5447 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/5442.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.5442>
- ³⁴ Valdovinos MA, Capítulo 31 Enfermedad por reflujo gastroesofágico páginas 189-193, LIBRO: *Gastroenterología*. Coeditores: José de Jesús Villalobos Pérez, Marco Antonio Olivera Martínez, Miguel Ángel Valdovinos Díaz. Méndez Editores, 5ª. Edición, 2006. ISBN: 968-5328-61-7.
- ³⁵ Bardhan KD, Stanghellini V, Armstrong D, Berghöfer P, Gatz G, Mönnikes H. Evaluation of GERD Symptoms during Therapy Part I. Development of the New GERD Questionnaire ReQuest™. *Digestion* 2004;69:229-237.
- ³⁶ Rubin G, Uebel P, Brimo-Hayek A, Heys KH, Doerfler H, Heading RC. Validation of a brief symptom questionnaire (ReQuest in Practice) for patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:846-851.
- ³⁷ López-Alvarenga JC, Orr W, Vargas-Romero JA, Remes-Troche JM, Morales-Arámbula M, Soto-Pérez JC, Mateos-Pérez G, Sobrino-Cossío S, Teramoto-Matsubara O, López-Colombo A, Orozco-Gamiz A, Saez-Ríos A, Arellano-Plancarte A, Chiu-Ugalde J, Tholen A, Horbach S, Lundberg L, Fass R. Relief of Night-time Symptoms Associated With Gastroesophageal Reflux Disease Following 4 Weeks of Treatment With Pantoprazole Magnesium: The Mexican Gastroesophageal Reflux Disease Working Group. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20(1):64-73.

³⁸ Lopez-Alvarenga JC, Sobrino-Cossio S, Fass R, Vargas-Romero JA. Physicians and Patients Measure Different Dimension on Assessment for Gastroesophageal Reflux Disease-Related Symptoms. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(4):381-386.

³⁹ Stevens J, *Applied multivariate statistics for the social sciences*. 1986, Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.

3. CONCLUSIONES

En esta investigación, estimamos la heredabilidad de la intensidad de los síntomas de ERGE, los componentes del síndrome metabólico y marcadores de inflamación en una muestra de familias mexicanas, encontrando que factores genéticos contribuyen de manera sustancial en la segregación familiar de estos fenotipos. En cuanto a la severidad de los síntomas de ERGE, encontramos que: molestias de acidez, molestias abdominales bajas, alteraciones del sueño y el total ReQuest score presentaron una heredabilidad mayor al 25%, mientras que la heredabilidad más baja para los componentes del síndrome metabólico fue del 40% para glucosa basal en ayuno y la más alta fue del 61% para el BMI y DM, es decir, alrededor de la mitad de la varianza de los componentes del síndrome metabólico y de inflamación (fibrinógeno y CRP) es debida a múltiples efectos genéticos. Los marcadores de inflamación también presentaron una heredabilidad considerable con 38 y 64% para la CRP y fibrinógeno respectivamente.

En cuanto al análisis de correlación genética, encontramos que una parte considerable de la covarianza de la severidad de algunos síntomas de ERGE y de glucosa basal en ayuno es explicada por genes en común. En cuanto a los componentes del síndrome metabólico y los marcadores de inflamación encontramos que los rasgos que comparten genes en común en estas familias son: fibrinógeno y circunferencia de cintura; fibrinógeno y BMI; fibrinógeno y presión arterial sistólica; CRP y circunferencia de cintura y entre CRP y BMI. En cuanto a los marcadores de inflamación encontramos que fibrinógeno y CRP también comparten genes en común. Con estos resultados, este estudio provee evidencia que justifica la realización de un escaneo genético para ubicar regiones de susceptibilidad para el desarrollo de ERGE y del síndrome metabólico.

Además, analizamos la asociación de la intensidad de los síntomas de ERGE y los componentes del síndrome metabólico y componentes de inflamación en una muestra de familias extendidas residentes en el Valle de México, encontrando que el síndrome metabólico, analizado como variable dicotómica, resultó ser un factor de

riesgo independiente para el total ReQuest score, efecto que se incrementa al interactuar de manera conjunta con el tratamiento contra la hipertensión, lo cual indica que el efecto de la asociación entre el SM y la severidad de los síntomas de ERGE se incrementa de manera multiplicativa en personas que están en tratamiento para la hipertensión, por lo que se deben tener en cuenta estos factores para un mejor control del paciente con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.