

Definiendo criterios diagnósticos de enfermedad de reflujo gastro esofágica no erosiva con pruebas funcionales. Un modelo predictivo basado en análisis de multivarianza

Autor Raúl Aponte¹, Nefertiti Daulabanis², Zuleyma de Jesus², Soberanía Rengifo², Luis Pérez Y³

Afiliación 1 Neuro-Gastroenterólogo, Venezuela.
2 Médico Gastroenterólogo. Fellow de motilidad esofágica. Clínica Gastro Bariátrica. Maracay, Venezuela.
3 Estadístico, Universidad de Carabobo. Valencia, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2019; 73(4): 125-134.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 28/06/2019

Fecha de revisión: 03/08/2019

Fecha de Aprobación: 20/08/2019

Resumen

La enfermedad de reflujo gastroesofágica (ERGE) el año 2009 presentó en el país una prevalencia del 11,5%. Es una enfermedad compleja, multifactorial y difícil de definir, ya que consta de varios signos y síntomas que pueden o no coexistir conjuntamente, tanto en presencia como en ausencia de la enfermedad. En el presente trabajo se condujo un estudio prospectivo que constó de un grupo de 85 pacientes diagnosticados con enfermedad de reflujo gastroesofágico no erosiva (ERGEne) y 20 voluntarios asintomáticos. Sobre ambos grupos se condujeron pruebas funcionales que incluyeron manometría de esófago de alta resolución, pHmetría e impedancia multicanal 24 horas. Se aplicó la prueba de independencia de chi-cuadrado, análisis de componentes principales y análisis de correspondencias múltiple a fin de identificar cuáles variables mostraron mayor asociación e importancia para el diagnóstico de ERGEna. Los resultados indicaron que es posible establecer una prueba rápida de diagnóstico basada en el test de tragos sólidos, índice de contracción distal, saltos peristálticos y presencia de pirosis con una sensibilidad de 96% y especificidad de 90%.

Palabras clave: enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad de reflujo gastroesofágico no erosiva, pruebas funcionales, clearance.

DEFINING DIAGNOSTIC CRITERIA FOR NON-EROSIVE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH FUNCTIONAL TESTS. A

PREDICTIVE MODEL BASED ON MULTIVARIATE ANALYSIS

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) in 2009 presented a prevalence of 11.5% in Venezuela. It is a complex, multifactorial disease that is difficult to define, since it consists of several signs and symptoms that may or may not coexist together, both in the presence and absence of the disease. In the present work, a prospective study was conducted that consisted of a group of 85 patients diagnosed with non-erosive gastroesophageal reflux disease (neGERD) and 20 asymptomatic volunteers. Functional tests were conducted on both groups that included high resolution manometry, 24-hour pH-metry – impedance study. The chi-square independence test, principal component analysis and multiple correspondence analysis were applied to identify which variables showed greater association and importance for the diagnosis of neGERD. The results indicated that it is possible to establish a rapid diagnostic test based on the solid drink test, distal contraction index, peristaltic jumps and presence of heartburn with a sensitivity of 96% and specificity of 90%.

Key words: gastroesophageal reflux disease, non-erosive gastroesophageal reflux disease, functional tests, clearance, principal component analysis, multiple correspondence analysis.

Introducción

La enfermedad de reflujo gastro esofágica (ERGE) es una de las causas de consulta médica más frecuente al menos en el mundo occidental, con una prevalencia estimada en Venezuela de 11,54%⁽¹⁾. Es una enfermedad muy compleja y difícil de conceptualizar y deberíamos verla más como un grupo de síntomas que como una simple entidad, por ejemplo, cuando hablamos de enfermedad erosiva nos referimos a una condición muy diferente a la regurgitación, que a su vez es muy diferente al goteo post nasal, tos crónica o dolor precordial no cardiogénico, sin embargo todas estas entidades corresponden al diagnóstico de ERGE que la mayoría de los médicos aceptamos como es el establecido en el Consenso de Montreal⁽²⁾. Los síntomas característicos son la pirosis y la regurgitación, pero puede estar asociada con otras presentaciones como dolor torácico, tos crónica, ronquera, globo laríngeo e irritación de garganta. Las manifestaciones clínicas solas no son suficientes para establecer el diagnóstico de reflujo patológico siendo necesario nuevas exploraciones para confirmar o negar la ERGE. El uso de terapia supresora de ácidos (TSA) ha sido utilizado como prueba terapéutica⁽²⁾ y cuando los síntomas no responden o existen señales de alarma es necesario recurrir a pruebas complementarias.

De acuerdo al consenso de Montreal las presentaciones más sintomáticas están asociadas a evidencia de daño tisular⁽²⁾. Por muchos años la ERGE erosiva fue considerada el fenotipo más común, sin embargo, según el Vevey Consensus Group⁽³⁾ la enfermedad no erosiva representa aproximadamente el 70% de sub-población y se caracteriza por la presencia de síntomas típicos de reflujo sin lesión mucosal visible a la endoscopia convencional, con tiempo de exposición al ácido (TEA) anormal. Pacientes con ERGE no erosiva (ERGEne) pueden experimentar síntomas similares en frecuencia y severidad como los de ERGE erosiva, los síntomas y las lesiones mucosales no necesariamente coexisten juntas. Una proporción de pacientes con esofagitis erosiva no tiene síntomas, mientras que 50-85% de pacientes con síntomas típicos de reflujo no tiene evidencia endoscópica de esofagitis erosiva y su respuesta a TSA es muy pobre.^(4,5)

La fisiopatología de la ERGE es multifactorial y compleja con diferentes mecanismos de generación de síntomas. En ausencia de TSA los episodios de reflujo son principalmente ácidos y la duración de los mismos y su alcance proximal tienen un efecto determinante en la presentación de síntomas.^(5,6) Sin la presencia de ácido el daño a la integridad mucosal expresado en dilatación de espacios intercelulares y esofagitis es casi nulo.⁽⁷⁾

Aunque existen muchos factores determinantes en su desarrollo, la ERGE se explica al final por la coexistencia de tres eventos: incompetencia de la barrera anti reflujo, "clearance" incompleto del contenido gástrico refluído e hipersensibilidad visceral. La efectividad de la barrera anti reflujo es dependiente de elementos anatómicos: esfínter intrínseco, diafragma crural, cincha gástrica, hernia hiatal, "ácido de bolsillo", vaciamiento

gástrico, obesidad, entre otras; en tanto que el "clearance" mecánico o de volumen depende en alto grado de la integridad de la peristalsis del cuerpo esofágico y su deterioro contribuye a un incremento en la exposición del ácido y juega un rol importante en la fisiopatología de la ERGE. El patrón más común en los pacientes con ERGE es la hipo contractilidad del cuerpo esofágico, del EEI o de ambos^(8,9). Ha sido demostrado que la motilidad ausente o incompleta (peristalsis hipo contráctil) es insuficiente para mantener la presión intra esofágica y el gradiente de presión esófago gástrico resultando en "clearance" deficiente⁽⁹⁾, así mismo el esófago hipo contráctil y la peristalsis fragmentadas se asocian a una mayor probabilidad de reflujo erosivo^(12,13). Varios autores han demostrado que la dismotilidad esofágica en pacientes con ERGE erosiva no necesariamente mejora con la resolución de la esofagitis^(14,15) lo cual sugiere que el trastorno motor es previo a la ERGE. De la misma manera la motilidad del cuerpo esofágico puede mejorar luego de cirugía anti reflujo⁽¹⁶⁾.

Sin embargo, a pesar de toda esta información no se ha podido establecer si el trastorno de la motilidad es la causa o la consecuencia de ERGE. Para que la deglución sea efectiva es necesario que existan tres condiciones: continuidad de la onda peristáltica, gradiente de presión esófago gástrico y relajación del esfínter esofágico inferior⁽¹⁷⁾. Pacientes con síntomas de reflujo no respondedores a TSA se les debe practicar monitoreo de reflujo que comprende medición de presión y peristaltismo esofágico por manometría de alta resolución (MAR) junto con pHmetría e impedancia multicanal de 24 horas (pHIMC) que permite evaluar el patrón y vigor de contracción esofágica, complejo de unión esófago gástrico (CUGE), latencia distal, tiempo de exposición al ácido, alcance proximal, asociación de síntomas, reflujo ácido y no ácido, y la identificación de fenotipos para descartar esófago hipersensible o pirosis funcional.

El objeto de esta investigación es analizar los hallazgos en un estudio prospectivo experimental de cohorte de los factores mencionados en pacientes sintomáticos con sospecha de ERGEne y correlacionarlo con el "clearance", TEA, asociación de síntomas e índice DeMeester con el propósito de establecer el aporte de cada una de estas variables en la fisiopatología de la ERGEne.

Pacientes y Métodos

Se realizó estudio prospectivo, comparativo y observacional de cohorte en pacientes diagnosticados como ERGEne que incluyó 85 pacientes (50 mujeres) con edad promedio de 45,5 años (18 - 73) y 20 voluntarios asintomáticos (10 mujeres) con edad promedio de 38 años (20 -57) entre los meses de Febrero 20013 a Julio 2019 evaluados en la Clínica Gastro Bariátrica de Maracay, Estado Aragua, Venezuela por la consulta de Gastroenterología. Se definió ERGEne por la presencia de síntomas típicos de reflujo sin lesión mucosal visible a la

endoscopia. A todos los pacientes se les realizó MAR y pHIMC el mismo día siguiendo el protocolo del grupo investigador especificado en publicación anterior⁽¹⁸⁾. La interpretación de la MAR se hizo según la Clasificación de Chicago v3.0⁽¹⁹⁾ valorando el vigor de la contracción como normal, fallida o débil y el patrón de contracción como intacta, prematura o fragmentada.

Los voluntarios llenaron el cuestionario de ERGE. Todos los pacientes incluidos firmaron el consentimiento informado y el protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución.

A todos los sujetos se les realizó Video gastroscopia (VG), MAR y pHIMC. La VG se practicó con instrumento Fujinon® FICE 4450HD bajo sedación con Propofol asistida por anestesiólogo. El diagnóstico de hernia hiatal (HH) se fundamentó de en la clasificación de Hill modificada por Kahrilas⁽²⁰⁾ La MAR se realizó con equipo de perfusión de agua Medical Measurement Systems® (Enschede, NL) de 22 sensores, progresando el transductor por vía transnasal hasta estómago con el paciente en ayunas e incluyó test de tragos múltiples (TTM) con 200 ml de agua para determinar la reserva funcional del esófago.⁽²¹⁾ 10 tragos de 5 ml y 5 tragos de 10 ml de agua para evaluar el peristaltismo del cuerpo esofágico, 5 tragos de 5 ml de líquido viscoso y 2 tragos sólidos (10 gramos) para evaluar la respuesta del cuerpo esofágico y correlacionar la severidad de las alteraciones motoras con la severidad de la ERGE⁽²¹⁾. El electrodo de pH IMC se progresó por vía transnasal y se posiciona a 5 cms por encima del límite proximal del esfínter esofágico inferior (EEI). En esta posición se midió la impedancia a 3, 5, 7, 9, 15 y 17 cms por encima del EEI. El paciente fue instruido a registrar en el diario suministrado las horas de ingesta de alimentos, cambios a posición supina y presencia de síntomas. El análisis del estudio se hizo con software Ohmega - Ambulatory Impedance-pH Recorder (MMS, NL) y los eventos de reflujo fueron detectados y clasificados de acuerdo al número de episodios ácidos y no ácidos, a su composición en líquidos, gaseosos, mixtos y a su extensión proximal en el esófago. Los episodios de reflujo fueron detectados por impedancia, y se establecieron 3 categorías: ácidos (pH < 4); débilmente ácidos (pH entre 4 y 7) y no ácidos (pH > 7)

Para las variables cuantitativas se calcularon los estadísticos descriptivos media aritmética (Media), desviación estándar (DS), error estándar de la media (EE) y valores mínimo y máximo, tanto en forma general, como clasificados por grupo de paciente bajo estudio (voluntarios y con ERGEne). Adicionalmente, se aplicó la prueba no paramétrica para dos grupos independientes de Wilcoxon-Mann-Whitney (WMW) a fin de verificar diferencias en las medianas de los grupos y según los resultados de "clearance" (normal y patológico), no se aplicó la prueba para dos grupos independientes t de Student, ya que ninguna de las variables se distribuyó normalmente.

Para las variables cualitativas y las variables cuantitativas categorizadas, se calcularon las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se categorizaron según sus resultados sean normales o patológicos. Adicionalmente, tales resultados se clasificaron

según el grupo, a fin de obtener las tablas de contingencia correspondientes, sobre éstas últimas se aplicó la prueba de independencia de chi-cuadrado (χ^2) para verificar si las variables estaban asociadas con el grupo de estudio, adicionalmente se calcularon las odds-ratios (OR) y sus correspondientes intervalos al 95% de confianza (IC95%) para caracterizar las asociaciones estadísticamente significativas detectadas. Dicho análisis se realizó también cruzando las variables con los resultados del "clearance".

A fin de identificar cuáles variables aportan mayor información al fenómeno estudiado se aplicaron los análisis de componentes principales y sus correspondencias múltiple. Se construyeron además las gráficas de puntuaciones para los individuos y las gráficas de las variables para el análisis de componentes principales, adicionalmente se construyeron los gráficos bi-plot para el análisis de correspondencias múltiple.

El nivel de significación se fijó en 5%, por lo cual un resultado se consideró estadísticamente significativo si $p \leq 0,05$. Los datos se procesaron utilizando los programas estadísticos Minitab 18.0 y SPSS 25.0.

Resultados

La tabla 1, muestra las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas tanto para las variables cualitativa como para las variables cuantitativas categorizadas, en la mayoría de las variables consideradas presentaron un porcentaje mayor de resultados patológicos o no normales exceptuando las variables DeMeester, tiempo de exposición al ácido (TEA) y probabilidad de asociación de síntomas (PAS). Así mismo, se observa el predominio de unión gastroesofágica (UGE) tipo III y las HH de menos de 4cm, además, la muestra contó con más pacientes de sexo femenino.

Tabla 1. Distribución de frecuencias absolutas y relativas. Todos los pacientes.

Variable	Categorías	n	(%)
Grupo	Voluntarios	20	19
	ERGEne	85	81
Sexo	F	61	58,1
	M	44	41,9
ICD	Normal	38	36,2
	Patológico	67	63,8
DeMeester	Normal	71	67,6

Variable	Categorías	n	(%)
TEA	Patológico	34	32,4
	Normal	65	61,9
	Patológico	40	38,1
PAS	Normal	64	61
	Patológico	41	39
Clearence	Normal	49	46,7
	Patológico	56	53,3
Saltos peristálticos	Normal	30	28,6
	Patológico	75	71,4
Test líquido	Fisiológico	46	43,8
	Paradójico	59	56,2
Test viscoso	Fisiológico	31	29,5
	Paradójico	74	70,5
Test sólido	Fisiológico	31	29,5
	Paradójico	74	70,5
Test tragos múltiples	Fisiológico	16	24,2
	Paradójico	50	75,8
HH más de 4 cm	Sí	8	7,6
	No	97	92,4
MEE	Sí	84	80
	No	21	20
Pírosis	Sí	83	79
	No	22	21
Tipo UGE	II	13	12,4
	III	92	87,6

La prueba de independencia de χ^2 indicó que hay asociación estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre los grupos de estudio y las variables índice de contracción distal (ICD), PAS, "clearence", saltos peristálticos, test de provocación líquida, viscosa y sólidos, TTM, manifestaciones extra esofágicas (MEE) y pirosis, además no hubo asociación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los grupos de estudio y las variables sexo, DeMeester, TEA, HH ≥ 4 cm y tipo de UGE, ver tabla 2. Con respecto a las variables con asociación estadísticamente significativa, todas presentaron OR > 1, lo cual indica que en todas estas variables fue más probable encontrar un paciente con ERGE cuando el resultado era patológico o paradójico y cuando hubo presencia de MEE y pirosis, sin embargo, algunas variables presentaron una asociación más fuerte con los grupos de estudio reflejada en sus altos valores de OR, estas variables incluyeron todos los test de provocación, TTM, saltos peristálticos, MEE e ICD. Finalmente, para las variables DeMeester y TEA, si bien los resultados patológicos fueron más frecuentes en los pacientes con ERGE, esta tendencia no fue estadísticamente significativa.

Análisis de componentes principales y de correspondencias múltiple

En primera instancia se consideraron todas las variables, excepto ondas simultáneas y TTM debido a que estas no fueron medidas en todos los individuos presentes en el estudio, además, como todas las variables cualitativas fueron dicotómicas, éstas se introdujeron en forma de variables dummy (0 para ausencia, resultado normal o fisiológico; 1 para presencia, resultado patológico o paradójico). Esta primera clasificación permitió identificar a aquellas variables que presentaron mayor contribución a explicar la variabilidad del fenómeno analizado, y al mismo tiempo, identificar cuáles de ellas mostraron resultados redundantes o fuertemente correlacionados. Lo deseable fue seleccionar al final a aquellas variables que mostraron el mayor aporte al fenómeno y al mismo tiempo presentarían menor correlación entre sí.

La figura 1A muestra el plano factorial constituido por los dos primeros componentes principales y que contiene el 38% de la información del fenómeno, esto es debido a lo cambiante de las respuestas observadas, sin embargo, en el mismo se observa claramente que los voluntarios tienden a agruparse hacia el tercer y cuarto cuadrante del plano, es decir, hacia valores negativos del primer componente principal, asimismo, la figura 1B, muestra la representación en el plano factorial de las variables, en la misma se observa que la variable cualitativa tipo de UGE y las variables cuantitativas latencia distal, HH, reflujo no ácidos y débilmente ácidos mostraron los vectores más pequeños, es decir, aportaron menos información para explicar la variabilidad observada en el plano factorial, por tal razón fueron descartadas; el resto de las variables que aportaron mayor información fueron todas dicotómicas, dentro de estas, se identificaron algunos patrones de correlación, en ese sentido, se observó que las variables TEA y DeMeester presentaron un comportamiento muy afín entre sí por estar sus vectores muy

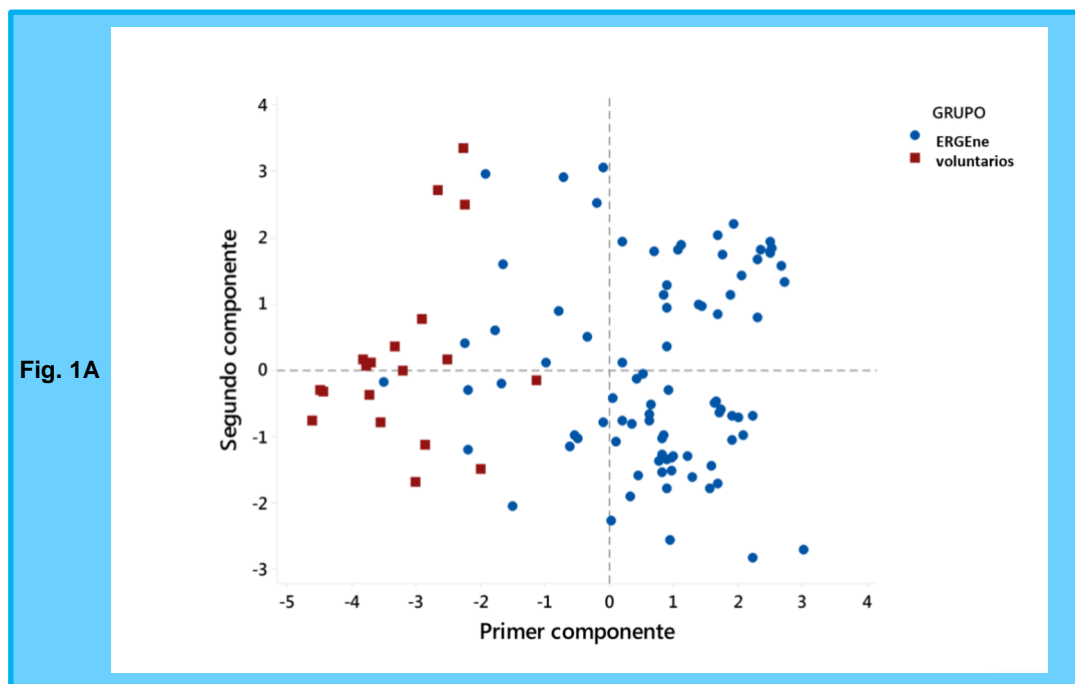
ICD: Índice de contracción distal. TEA: tiempo de exposición al ácido.

PAS: probabilidad de asociación de síntomas

MEE: manifestaciones extra esofágicas. UGE: unión gastroesofágica

Tabla 2. Distribución de frecuencias absolutas y relativas clasificadas por grupos.

Variable	Categorías	Grupo (%)		X ²	OR	IC _{95%} (OR)	p
		ERGEne	Voluntarios				
Sexo	F	50 (82)	11 (18)	0,10	1,17	0,44-3,12	0,804
	M	35 (79,5)	9 (20,5)				
ICD	Patológico	61 (91)	6 (9)	12,23	5,93	2,04-17,23	0,001*
	Normal	24 (63,2)	14 (36,8)				
DeMeester	Patológico	31 (91,2)	3 (8,8)	3,41	3,35	0,88-11,99	0,109
	Normal	54 (76,1)	17 (23,9)				
TEA	Patológico	36 (90)	4 (10)	3,43	2,94	0,91-9,54	0,077
	Normal	49 (75,4)	16 (24,6)				
PAS	Patológico	38 (92,7)	3 (7,3)	6,00	4,58	1,25-16,81	0,020*
	Normal	47 (73,4)	17 (26,6)				
Clearence	Patológico	50 (89,3)	6 (10,7)	5,41	3,33	1,17-9,52	0,026*
	Normal	35 (71,4)	14 (28,6)				
Saltos peristálticos	Patológico	70 (93,3)	5 (6,7)	26,10	14,00	4,41-44,46	<0,001*
	Normal	15 (50)	15 (50)				
Test líquido	Paradójico	59 (100)	0 (0)	31,69	∞	-	<0,001*
	Fisiológico	26 (56,5)	20 (43,5)				
Test viscoso	Paradójico	69 (93,2)	5 (6,8)	24,56	12,94	4,10-40,82	<0,001*
	Fisiológico	16 (51,6)	15 (48,4)				
Test sólido	Paradójico	72 (97,3)	2 (2,7)	43,43	49,85	10,31-241	<0,001*
	Fisiológico	13 (41,9)	18 (58,1)				
Test tragos múltiples	Paradójico	45 (90)	5 (10)	40,26	135	14,59-1249	<0,001*
	Fisiológico	1 (6,3)	15 (93,8)				
HH más de 4 cm	Sí	7 (87,5)	1 (12,5)	0,24	1,71	0,20-14,70	0,702
	No	78 (80,4)	19 (19,6)				
MEE	Sí	76 (90,5)	8 (9,5)	24,7	12,67	4,09-39,23	<0,001*
	No	9 (42,9)	12 (57,1)				
Pirosis	Sí	83 (100)	0 (0)	93,21	∞	-	<0,001*
	No	2 (9,1)	20 (90,9)				
Tipo UGE	II	11 (84,6)	2 (15,4)	0,13	1,34	0,27-6,58	1,000
	III	74 (80,4)	18 (19,6)				



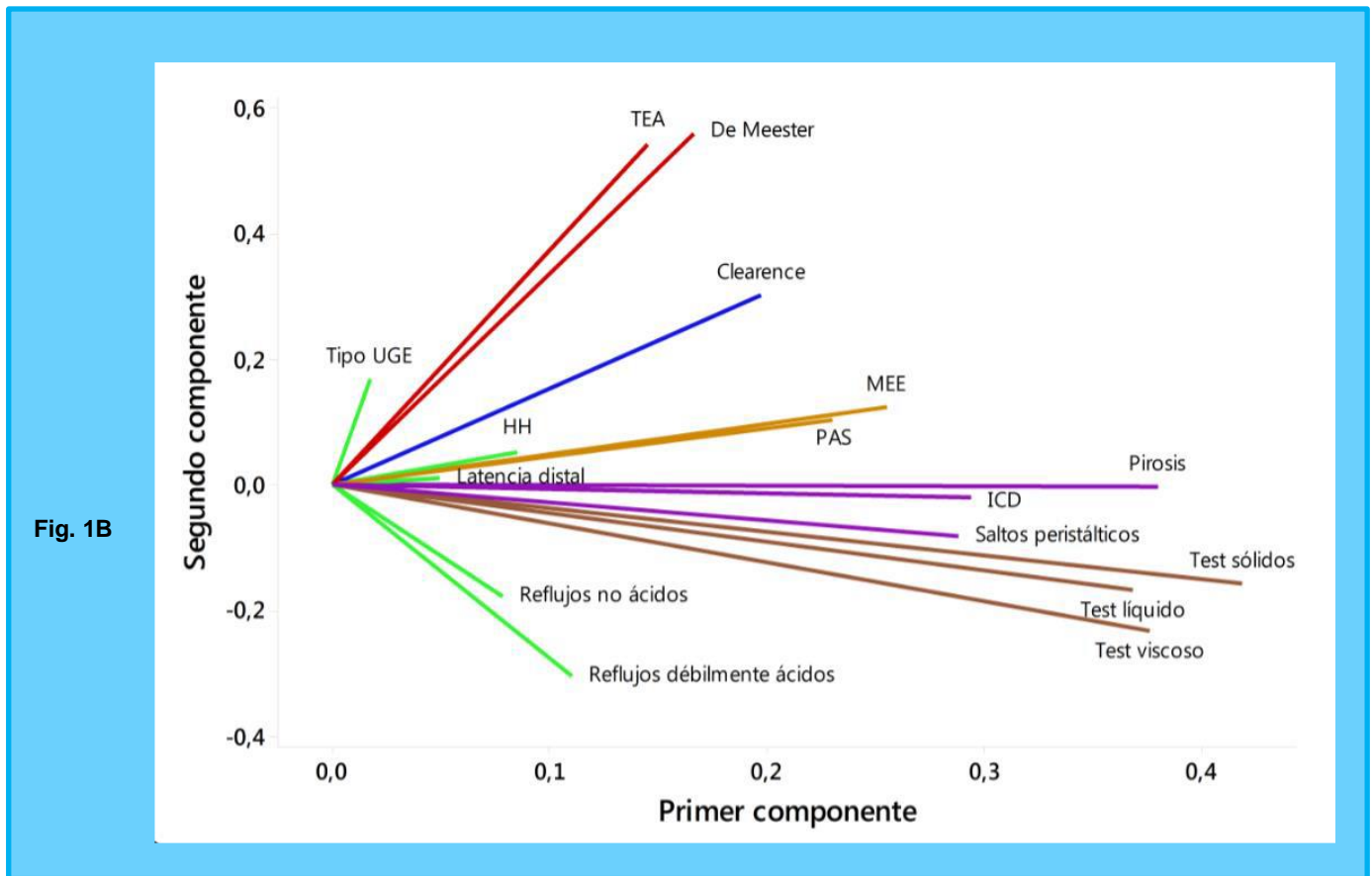


Figura 1. 1A) Gráfico de puntuaciones de los pacientes en los dos primeros componentes.
1B) Gráfico de los vectores de las variables en los dos primeros componentes.

próximos, esto también ocurrió para MEE y PAS, para pirosis, ICD y saltos peristálticos, y para todos los test de provocación, "clearance" no mostró un comportamiento afín a ninguna otra variable.

Dado que las variables que mostraron mayor aporte de información al fenómeno fueron todas categorizadas dicotómicas, se optó por una variante del análisis de componentes principales para datos categorizados denominado análisis de correspondencias múltiples, su objetivo es similar, identificar patrones de asociación entre variables y descartar aquellas redundantes o que muestren poca asociación en este caso con los grupos de estudio, solo que en este caso se buscarán tales patrones con las categorías de las variables consideradas. La figura 2 muestra el plano factorial (bi-plot) para los dos primeros componentes principales, el cual contiene el 54,4% de la información del fenómeno medido en términos de inercia, en el mismo puede observarse que los test de provocación, pirosis, saltos peristálticos e ICD se encuentran cercanos a las categorías de ERGEne y voluntarios simultáneamente, si bien los resultados de PAS patológico y presencia de MEE se encuentran cercanos a la categoría ERGEne, sus contraparte PAS normal y MEE negativo, están

más alejados de la categoría de los voluntarios. Un grupo de respuestas similares entre sí y menos afines a los grupos bajo estudio lo conformaron "clearance", TEA y De Meester. Estas similitudes y diferencias en las respuestas, nos permiten proponer la discriminación de algunas variables: se seleccionó pirosis por ser el síntoma que define la enfermedad, seguidamente, del grupo de test de provocación, se seleccionó a test sólido por presentar mayor afinidad de las tres pruebas con los grupos de estudio, asimismo, se puede incluir a los saltos peristálticos e ICD, de las cuatro variables, MEE, TEA, PAS, "clearance" y DeMeester, se pueden seleccionar PAS y "clearance"; como PAS Y MEE presentan una afinidad similar por los grupos de estudio se puede seleccionar cualquiera de las dos, en este caso, se seleccionó PAS por evaluarse a través de la pHIMC y de entre "clearance", TEA y DeMeester, se seleccionó "clearance" por ser la variable a considerar en la hipótesis del estudio. En resumen, si bien todas las variables aportan información medidas en términos de asociación y afinidad por las categorías de la variable grupos de estudio, se seleccionaron por su comportamiento a pirosis, Test Sólidos, saltos peristálticos, ICD, "clearance" y PAS, por lo cual se llevará a cabo el análisis de correspondencias múltiples considerando estas variables.

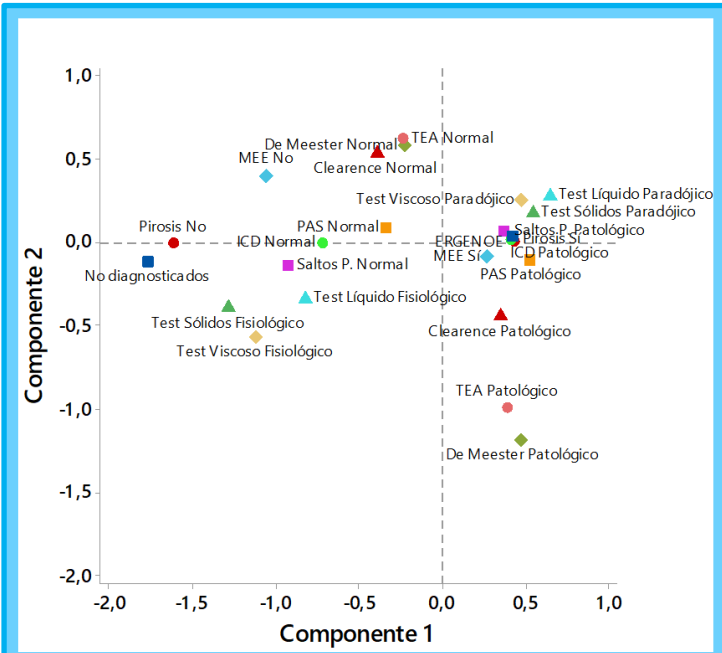


Figura 2. Plano factorial para las variables categorizadas asociadas a los grupos de estudio.

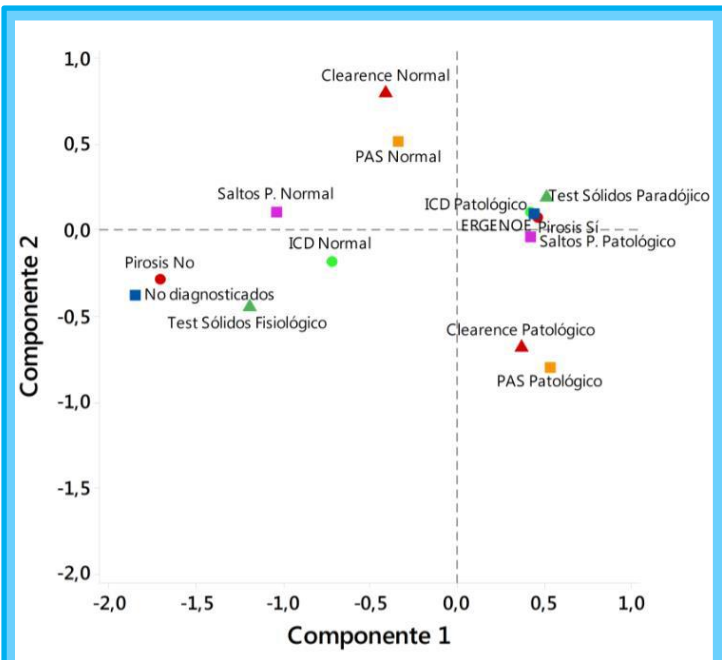


Figura 3. Plano factorial para las variables categorizadas asociadas a los grupos de estudio. Variables seleccionadas.

La figura 3 muestra el plano factorial para los dos primeros componentes principales considerando las variables seleccionadas previamente, el cual contiene el 62,7% de la información del fenómeno medido en términos de inercia, en el mismo puede observarse que para las variables seleccionadas propuestas, los resultados patológicos, paradójicos y la presencia de MEE y pirosis son muy afines a la ocurrencia de

pacientes con ERGEne sin embargo, la afinidad es menos fuerte, y por ende más dispersa, para la identificación de los voluntarios utilizando las respuestas normales, fisiológicas o ausencia de MEE, excepto para las variables pirosis y test de sólidos. Este resultado no sorprende, ya que como se vio en las pruebas de independencia de χ^2 , si bien la frecuencia relativa de resultados patológicos era mayor en el grupo con ERGEne, estos también presentaron frecuencias relativas altas en el grupo de los voluntarios, aunque siempre menores a las del grupo con ERGEne, y por otra parte test de sólidos y pirosis tendieron a ser negativos en voluntarios y positivos en pacientes con ERGEne con más frecuencia que las demás variables.

Un comportamiento interesante emerge cuando se decide contar cuántos resultados patológicos y sus respectivas frecuencias para las seis variables seleccionadas (ICD, PAS, "clearance", saltos peristálticos, test de sólidos y pirosis) se presentan en los grupos bajo estudio, en la tabla 7 se observa que 79 (79/85; 92,9%) de los pacientes con ERGEne presentaron tres o más resultados positivos en las variables seleccionadas, mientras que 18 (18/20; 90%) de los voluntarios presentaron dos o menos resultados positivos para estas mismas variables, en ese sentido, si se estableciera como cut-off el presentar resultados positivos en tres o más de estas variables para ser declarado con ERGEne, entonces se tendría un criterio de discriminación con 92,9% de sensibilidad y 90% de especificidad. Es necesario indicar que la asociación entre el número de resultados positivos para las seis variables seleccionadas y los grupos de estudio presentaron asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=69,62$; $p<0,001$).

Tabla 3. Tabla de distribución de frecuencias absolutas y relativas para el número de variables con resultados patológicos clasificado por grupo de estudio.

Nro. de variables con resultados positivos	Grupo (%)		Total
	ERGEne	Voluntarios	
0	0 (0)	7 (35)	7
1	2 (2,35)	6 (30)	8
2	4 (4,71)	5 (25)	9
3	13 (15,29)	2 (10)	15
4	25 (29,41)	0 (0)	25
5	21 (24,71)	0 (0)	21
6	20 (23,53)	0 (0)	20
Total	85 (100)	20 (100)	105

El grupo investigador decidió eliminar “clearance” y PAS (por ser pruebas costosas e invasivas), ya que se obtienen del estudio de pHMIC. En este caso, el plano factorial del análisis de correspondencias múltiple (figura 4) muestra un comportamiento similar al anterior, solo que la afinidad del test de sólidos para con la categoría de los voluntarios parece ser un poco menor que la mostrada por saltos peristálticos, aun así, el comportamiento general se ve poco afectado por la eliminación de las variables “clearance” y PAS.

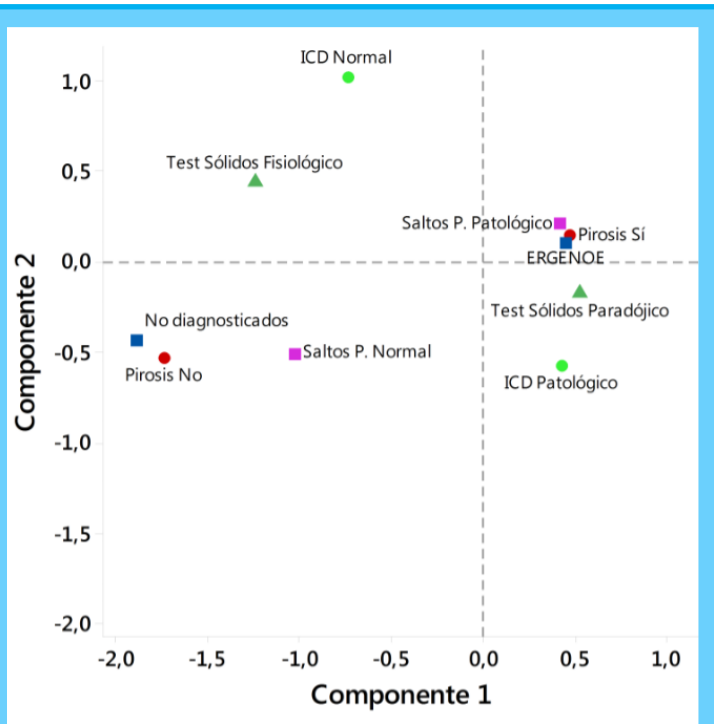


Figura 4. Plano factorial para las variables categorizadas asociadas a los grupos de estudio. Variables seleccionadas eliminando PAS y “clearance”.

Para las cuatro variables seleccionadas (ICD, saltos peristálticos, test de sólidos y pirosis), en la tabla 8 se observa que 82 (82/85; 96,47%) de los pacientes con ERGENOE presentaron dos o más resultados positivos en las variables seleccionadas, mientras que 18 (18/20; 90%) de los voluntarios presentaron uno o ningún resultado positivo para estas mismas variables, en ese sentido, si se estableciera como cut-off el presentar resultados positivos en dos o más de estas variables para ser declarado con ERGENOE, entonces se tendría un criterio de discriminación con 96,47% de sensibilidad y 90% de especificidad. Es necesario indicar que la asociación entre el número de resultados positivos para las cuatro variables seleccionadas y los grupos de estudio presentaron asociación estadísticamente significativa ($\chi^2=78,72$; $p<0,001$).

Esta propuesta no descarta la selección de otro posible grupo de variables, (utilizando por ejemplo, MEE en lugar de PAS y test líquido o viscoso en lugar de test de sólidos, o seleccionando solo una de las variables ICD o saltos peristálticos), ya que como se vio en las figuras 1B y 2, las

variables tienden a agruparse según su grado de similitud o asociación, en ese sentido, estos resultados confirman la naturaleza compleja, multifactorial y multivariante de la ERGENOE, pero al mismo tiempo muestran que es posible modelar su comportamiento y su diagnóstico identificando al mismo tiempo aquellas variables o factores que inciden con mayor importancia en su diagnóstico.

Tabla 4. Tabla de distribución de frecuencias absolutas y relativas para el número de variables con resultados patológicos clasificado por grupo de estudio.

Nro. de variables con resultados positivos	Grupo (%)		Total
	ERGENOE	Voluntarios	
0	0 (0)	10 (50)	10
1	3 (3,53)	8 (40)	11
2	10 (11,76)	1 (5)	11
3	25 (29,41)	1 (5)	26
4	47 (55,29)	0 (0)	47
Total	85 (100)	20 (100)	105

Discusión

La fisiopatología de la ERGE incluye la combinación de incompetencia de la barrera antirreflujo y disfunción motora del cuerpo esofágico expresado en “clearance” incompleto del contenido gástrico refluído. El papel de la peristalsis esofágica débil en la fisiopatología de la ERGE sigue aún en debate, no está claro si las anomalías motoras preexistentes inician ERGE, o si la presencia de reflujo promueve anomalías motoras del cuerpo esofágico. Varios estudios han demostrado que los trastornos de la hipo contractilidad esofágica se asocian con un tránsito en bolo retardado, tanto en pacientes sintomáticos como en sujetos sanos⁽²²⁾. A la inversa, motilidad esofágica ineficaz y presencia de saltos peristálticos se asocian a un “clearance” del reflujo significativamente prolongado y a mayor TEA en pacientes con ERGE sintomáticos.⁽²³⁻²⁴⁾ Martinucci y col⁽²⁵⁾ demostraron que el test de tragos múltiples, la amplitud de la peristalsis y el TEA se correlacionan de manera inversa en pacientes con ERGE.

Las pruebas de provocación aumentan la sensibilidad de MAR para caracterizar la función motora especialmente en estados de hipomotilidad. El aumento de la contracción del cuerpo esofágico después de un test de provocación se denomina reserva peristáltica⁽²⁵⁾. El test de tragos múltiples (TTM) implica la ingestión rápida de un volumen de agua de 100-200ml en 10

segundos aproximadamente. Durante las degluciones rápidas se hiperpolariza el músculo liso inhibiendo la contracción en el cuerpo esofágico y relaja el EEI, la deglución final es seguida por una contracción peristáltica vigorosa y una post contracción del EEI. Una respuesta normal requiere vías neuronales centrales y periféricas inhibitorias y excitadoras intactas, junto con suficiente reserva muscular para producir una fuerte contracción peristáltica.^(26,27)

En nuestro estudio se confirma lo descrito en la literatura de que la fisiopatología y el comportamiento de la ERGE es, en primera instancia, multifactorial y que existen muchas variables o factores que aportan información estadísticamente significativa (medidas en términos de asociación con la ERGE) que pudieran ayudar al diagnóstico de ERGE, sin embargo no existe la prueba de oro para el diagnóstico de la ERGE.⁽²⁾ Las pruebas más utilizadas incluyen interrogatorio de síntomas, tratamiento con inhibidores de bomba de protones, endoscopia, MAR y monitoreo ambulatorio de 24 horas. Algunas pruebas pueden o no ser compatibles con el diagnóstico inicial ya que los criterios que definen la ERGE son específicos para cada prueba. La monitorización combinada de la impedancia intraluminal multicanal y del pH (MII-pH) se considera la herramienta más sensible para la evaluación del reflujo gastroesofágico en pacientes con ERGE no erosiva ya que puede detectar todo tipo de reflujo (gas, líquido, ácido, reflujo débilmente ácido y débilmente alcalino), su alcance proximal y descartar esófago hipersensible o pirois funcional que pueden confundir el diagnóstico inicial de ERGE. Un estudio reciente de Nan y col,⁽²⁸⁾ en Universidad de Jiatong, China, con 113 pacientes de ERGE documentados por pHMC confirmó que el TEA y el Índice DeMeester presentaban valores anormales en apenas 46.02% y 46.90% de los pacientes con ERGE y no hubo diferencias significativas entre estos dos parámetros para discriminar la ERGE. En todo caso la monitorización del reflujo demuestra la consecuencia de la fisiopatología de la ERGE, evidente como TEA, episodios de reflujo, retardo en el "clearance" en lugar del mecanismo por el cual que ocurren.

En la fisiopatología de la ERGE es importante conocer si el aporte de cada uno de los factores es similar o de naturaleza diferente, si existen algunos más importantes que otros, y si es posible, sin perder poder diagnóstico, seleccionar aquellas que concentren la mayor cantidad de información aprovechable para el diagnóstico de la ERGE.

Conclusión

En conclusión, el presente trabajo aporta elementos importantes para el diagnóstico de ERGE, al menos en nuestro país. Es necesario recurrir a la herramienta de Manometría de alta resolución en pacientes con síntomas de pirois o manifestaciones extra esofágicas, sin erosiones a la endoscopia y sin respuesta satisfactoria al tratamiento con inhibidores de bomba de protones. En presencia de dos o más de las siguientes alteraciones: pirois, Índice de contracción

distal menor a 450 mmHg/cm/s en más del 50% de los tragos, saltos peristálticos mayores a 5 cms en más del 50% de los tragos y respuesta paradójica a tragos sólidos dan un criterio de determinación de 96,47% de sensibilidad y 90% de especificidad para retardo de "clearance" considerando el "clearance" prolongado como la variable fisiopatológica más importante en la ERGE, ya que es expresión del trastorno motor del cuerpo esofágico, de la incompetencia de la barrera y explica en muchos casos la presencia o ausencia de sintomatología, ya que un "clearance" muy prolongado e permite el contacto durante tiempo más prolongado del material refluído (ácido o no ácido) y el daño mucosal.

Referencias

1. Veitia G, Ruiz N, Armas V, Graterol A, Del Valle D, Mago E, et al. Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población adulta Venezolana. *Revista Gen.* 2009; 63(3): 170-173.
2. Vakil, N., S.V. van Zanten, P. Kahrilas, et al. 2006. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology.* 101: 1900-1920; quiz 1943.
3. Modlin, I.M., R.H. Hunt, P. Malfertheiner, et al. 2009. Diagnosis and management of non-erosive reflux disease--the Vevey NERD Consensus Group. *Digestion.* 80: 74-88.
4. Dean, B.B., A.D. Gano, Jr., K. Knight, et al. 2004. Effectiveness of proton pump inhibitors in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2: 656-664.
5. H. B. El-Serag, "Epidemiology of non-erosive reflux disease," *Digestion*, vol. 78, supplement 1, pp. 6–10, 2008.
6. Cicala M, Emerenziani S, Caviglia R, et al. Intra-oesophageal distribution and perception of acid reflux in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 605–13.
7. Bredenoord AJ, Hemmink GJ, Smout AJ. Relationship between gastro-oesophageal reflux pattern and severity of mucosal damage. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:807-812.
8. Bulsiewicz WJ, Kahrilas PJ, Kwiatek MA, Ghosh SK, Meek A, Pandolfino JE. Esophageal pressure topography criteria indicative of incomplete bolus clearance: a study using high-resolution impedance manometry. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2721–8.
9. Chang CS, Wu CY, et al. Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig DisSci.* 2002;47:652-656
10. Diener U, Patti MG, Molena D, et al. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux disease. *J Gastrointest Surg.* 2001;5:260-265
11. Ribolsi M, Balestrieri P, Emerenziani S, et al. Weak peristalsis with large breaks is associated with higher acid

- exposure and delayed reflux clearance in the supine position in GERD patients. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:46-51.
12. Savarino E, Gemignani L, Pohl D, et al. Oesophageal motility and bolus transit abnormalities increase in parallel with the severity of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:476-486.)
 13. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ. Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 1988; 94: 73–80.
 14. Xu JY, Xie XP, Song GQ, et al. Healing of severe reflux esophagitis with PPI does not improve esophageal dysmotility. *Dis Esophagus.* 2007;20:346-352. 45.
 15. Timmer R, Breumelhof R, Nadorp JH, et al. Oesophageal motility and GERD before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring. *Gut* 1994;35:1519-1522
 16. Heider TR, Behrns KE, Koruda MJ, et al. Fundoplication improve disordered esophageal motility. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:159
 17. Timmer R, Breumelhof R, Nadorp JH, et al. Oesophageal motility and GERD before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory pH and pressure monitoring. *Gut* 1994;35:1519-1522
 18. Aponte R, Cardozo A, Rejon L, Davila J, Echenique M, Cardozo MG. Evaluación funcional de la unión esófago gástrica por impedancia planimétrica antes y después de gastrectomía vertical en manga como factor predictor de enfermedad de reflujo gastro esofágico “de novo”: Comunicación preliminar. *Revista Gen.* 2015; 69(4): 125-132.
 19. Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, et al. The Chicago classification of esophageal motility disorders, v3.0. *Neurogastroenterol Motil.* 015;27:160-174.-
 20. Kahrilas PJ. Approaches to the diagnosis and grading of hiatal hernia. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(4):001-010.
 21. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. Nigel Trudgill et al. *Gut:* 10.1136/gutjnl-2018-318115 on 31 July 2019
 22. Gyawall CP, Bredenoord AJ, Conklin JL, Fox M, Pandolfino JE, Peters JH, Roman S, Staiano A, Vaezi MF. Evaluation of esophageal motor function in clinical practice. *Neurogastroen-terol Motil.* 2013;25:99-133.
 23. Porter RF, Kumar N, Drapekin JE, et al. Fragmented esophageal smooth muscle contraction segments on high resolution manometry: a marker of esophageal hypomotility. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24:763-8, e353
 24. Bogte A, Bredenoord AJ, Oors J, Siersema PD, Smout AJ. Relationship between esophageal contraction patterns and clearance of swallowed liquid and solid boluses in healthy controls and patients with dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: e364–72.
 25. Martinucci I, Savarino EV, Pandolfino JE, et al. Vigor of peristalsis during multiple rapid swallows is inversely correlated with acid exposure time in patients with NERD. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:243-250.
 26. Fornari F, Bravi I, Penagini R, et al. Multiple rapid swallowing: a complementary test during standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21:718-e41
 27. Price LH, Li Y, Patel A, et al. Reproducibility patterns of multiple rapid swallows during high resolution esophageal manometry provides insights into esophageal pathophysiology. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:646-653.
 28. Yuan-yuan N, Cheng F, Fu-chun J, Xue-qin W, Jun Z. Reflux characteristics of 113 GERD patients with abnormal 24-h multichannel intraluminal impedance-pH tests. *Biomed & Biotechnol* 2015 16(9):805-810