



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

# **COMPLEJIDAD Y TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
MASTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

**PRESENTA:**

**EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS**

**TUTOR**

**DR. NAHÚM MÉNDEZ SÁNCHEZ**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**ASESORES DE TESIS:**

**DR. MARIO ULISES PÉREZ ZEPEDA**

**DR. RUBEN FOSSION**

**MÉXICO, D.F. JUNIO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin el apoyo y motivación del Dr. Nahúm Méndez Sánchez. Gracias por su confianza, guía y amistad.

Al Dr. Mario Ulises Pérez Zepeda, un gran amigo y mentor, gracias por empujarme a ser algo distinto del común denominador y siempre original.

Gracias a todos aquellos que me apoyaron en la realización de esta meta. Rogelio y Ruben gracias por todo.

## Contenido

Resumen .....	4
Marco Teórico .....	7
Complejidad .....	7
Concepto complejidad y proceso salud enfermedad .....	9
Reflujo Gastroesofágico .....	11
Trastornos funcionales digestivos .....	12
La pHmetría de 24 horas .....	15
Antecedentes.....	16
Planteamiento del Problema .....	17
Justificación.....	17
Pregunta de Investigación.....	18
Hipótesis .....	18
Objetivos.....	18
Metodología.....	19
Población de estudio .....	19
Variables a analizar .....	20
Procedimientos .....	21
Análisis Estadístico .....	22
Consideraciones Éticas .....	23
Resultados.....	23
Participantes .....	23
Resultados de la prueba .....	26
Discusión .....	31
Conclusión.....	32
Referencias .....	33

## **Resumen**

### **Introducción**

Los trastornos funcionales gastrointestinales afectan todas las partes del tracto digestivo y comprenden 40% de los diagnósticos en este aparato. En este estudio nos concentraremos en la pirosis funcional como un ejemplo de dichos trastornos. El estudio de series de tiempo fisiológicas resulta ser una herramienta no-invasiva, en apoyo del diagnóstico médico. En este estudio valoramos la utilidad del análisis multifractal de la pHmetría de 24hrs para el diagnóstico de la pirosis funcional.

### **Planteamiento del Problema**

La pirosis funcional como uno de los trastornos funcionales digestivos no cuenta con biomarcadores ni estudios específicos para su diagnóstico. No existen estudios respecto al análisis no lineal de las series de tiempo aplicado a los trastornos funcionales digestivos.

### **Justificación**

El análisis no lineal de las series de tiempo brindara una herramienta de diagnóstico y seguimiento de la pirosis funcional así como aportara nuevas perspectivas a su fisiopatología. Aportará mayor conocimiento al uso de teoría de la complejidad en la medicina.

### **Objetivo General**

Determinar la exactitud diagnóstica del análisis multifractal de la pHmetría de 24hrs en la pirosis funcional.

### **Metodología**

Estudio de prueba diagnóstica fase I y II, Se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a una pHmetría de 24hrs, obteniendo del mismo las variables a analizar. Se realizó el análisis multifractal de los datos de la pHmetría de 24hrs para determinar su complejidad, buscando diferencias entre los diferentes grupos.

### **Resultados**

El uso del recíproco del exponente de Hurst obtenido por análisis multifractal, presenta una sensibilidad del 86% y una especificidad del 50% con un valor predictivo positivo de 46.2% y un valor predictivo negativo de 87.8% con un área bajo la curva de 0.68.

### **Conclusiones**

El análisis multifractal de la pHmetría de 24hrs presenta una exactitud relativamente buena para el diagnóstico de la pirosis funcional. Mostrando también que la pérdida de la complejidad podría ser parte de la fisiopatología de este trastorno.

## Introducción

El mundo que nos rodea es complejo, ya que son incontables los elementos que lo conforman y las interacciones entre ellos. Entre más profundo es nuestro conocimiento de los diferentes procesos bioquímicos y fisiológicos del cuerpo humano y como interactúa este con su medio ambiente, más nos damos cuenta de su vasta complejidad. La tendencia reduccionista prevaleciente en la medicina reduce los procesos fisiológicos y fisiopatológicos en unidades básicas más simples, pequeñas y fáciles de manejar. El paradigma reduccionista ha sido responsable de grandes avances en la medicina en los últimos siglos, sin embargo, este proceso se vuelve menos efectivo al perderse información del proceso como un todo en cuanto más lo reducimos a unidades cada vez más básicas(1)(2).

En contraparte al reduccionismo esta la perspectiva de sistemas, donde se aprecian las características compuestas y holísticas de los sistemas biológicos. A este nuevo paradigma han contribuido la teoría del caos, dinámica no lineal y la ciencia de sistemas complejos, disciplinas que estudian los sistemas no lineales. En la naturaleza predominan los sistemas no lineales, donde la proporcionalidad de los eventos no se mantiene, donde pequeños cambios pueden tener efectos notables e impredecibles que no pueden comprenderse analizando sus componentes individualmente. En contraste, los sistemas lineales son aquellos donde los efectos son proporcionales a la magnitud de los cambios por lo que pueden ser comprendidos y predecibles al disecar sus componentes (3).

Las enfermedades en los seres humanos, como esclerosis múltiple, enfermedades autoinmunes, osteoporosis, asma, enfermedades del tejido conectivo y muchas más, se ajustan a este modelo de sistema no lineal, donde una combinación de factores genéticos, ambientales y del estilo de vida son la causa de enfermedad, sin embargo el efecto que cada factor tiene en la enfermedad no es predecible ni proporcional en todos los casos. Los avances en biología molecular y estudios epidemiológicos han hecho evidente que las interacciones entre los genes y el medio ambiente es crucial para el desarrollo de distintas enfermedades, sin embargo nuevas estrategias se necesitan para poder comprender estas interacciones y sus efectos en el proceso de enfermedad(4).

Las series de tiempo fisiológicas como el electrocardiograma, el electroencefalograma y la pHmetría de 24 horas entre otras, y su análisis desde el paradigma de la biología de sistemas mediante la dinámica no lineal, ofrecen un método para el estudio de los procesos salud enfermedad(3). Existen distintos métodos de análisis de los datos obtenidos de una serie de tiempo, pudiéndose realizar un análisis plenamente descriptivo de sus valores como rango, media, mediana y medidas de distribución, o análisis más elaborados como el análisis espectral que incluye el uso de monofractales o

multifractales(5). Las series de tiempo son un ejemplo de cómo en la práctica médica la toma de decisiones se apoya del análisis convencional (lineal) de datos obtenidos de procesos fisiológicos no lineales, ya que solo se tomamos en consideración los valores descriptivos que podemos obtener de la misma en un grupo determinado de sujetos.

El uso de métodos derivados de la biología de sistemas para abordar procesos patológicos en la medicina tiene poco más de 50 años, y cada vez se observa un mayor interés por el análisis no lineal en la medicina. Se ha buscado dar explicación a distintos procesos fisiológicos y fisiopatológicos desde la perspectiva de una pérdida de complejidad del sistema en estudio mediante el análisis de distintas series de tiempo.

En el siguiente trabajo abordamos el concepto de complejidad y su relación con el proceso salud enfermedad, como se utilizan las series de tiempo para evaluar el grado de complejidad de un sistema y por qué esto puede ser utilizado para el estudio de las enfermedades complejas. Nos propusimos determinar la utilidad del análisis multifractal de los datos obtenidos mediante pHmetría de 24 horas a pacientes con diagnóstico de pirosis funcional. Esto como un ejemplo concreto de un concepto que puede extenderse a otras enfermedades complejas y otros ámbitos de la medicina.

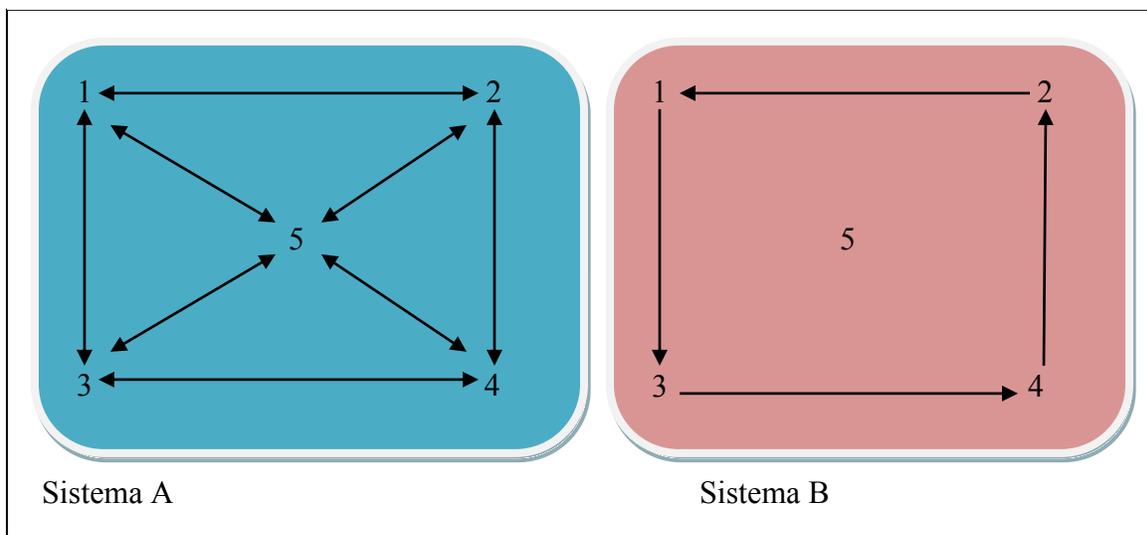
## Marco Teórico

### Complejidad

No hay una definición consensada de complejidad, pero en términos generales se puede explicar como una cualidad de lo que están compuesto de diversos elementos y sus respectivas interacciones. En términos generales, la complejidad tiende a ser utilizada para caracterizar algo con muchas partes que forman un conjunto intrincado(6). Durante la evolución de la ciencia, principalmente la física teórica, emerge la teoría de la complejidad. Esta estudia la dinámica de las redes de componentes que interactúan entre sí de manera no lineal. Un sistema complejo se conforma de las interacciones entre los distintos elementos que lo conforman(7).

Para aclarar un poco más la definición de complejidad analicemos la figura 1 donde tenemos dos sistemas, A y B, compuestos por cinco elementos cada uno, en el sistema A cada elemento interactúa por lo menos con tres elementos más dentro del mismo sistema. Por otra parte en el sistema B cada elemento solo interactúa con un elemento más dentro del sistema. A pesar de que ambos sistemas están compuestos por cinco elementos el sistema A es más complejo ya que presenta más interacciones entre sus partes, estas interacciones permiten la aparición de propiedades emergentes, las cuales no son el resultado de la simple suma de sus partes y esto los hace más complejos y los hace sistemas no lineales.

Figura 1 Complejidad de dos sistemas



La complejidad es una asociación con valor estructural importante incorporando las correlaciones en múltiples escalas temporo-espaciales. Existen varias formas para medir el grado de complejidad de una serie de tiempo. A continuación describimos algunas.

El análisis de entropía multiescala es una herramienta para medir la complejidad de una serie de tiempo finita(8)(9)(10). Esta puede usarse con datos fisiológicos(11). La entropía de muestra es una aproximación refinada de la entropía estadística introducida por Pincus(12). Las medidas tradicionales de entropía cuantifican solo la regularidad o predictibilidad de las series de tiempo en una sola escala. No hay una correlación directa entre la regularidad y la complejidad. Ni las series completamente predecibles que tienen una entropía mínima, ni las completamente impredecibles que tienen una entropía máxima son complejas, ya que pueden ser descritas de manera muy compacta(13), son aquellas en la justa media las que presentan un mayor grado de complejidad.

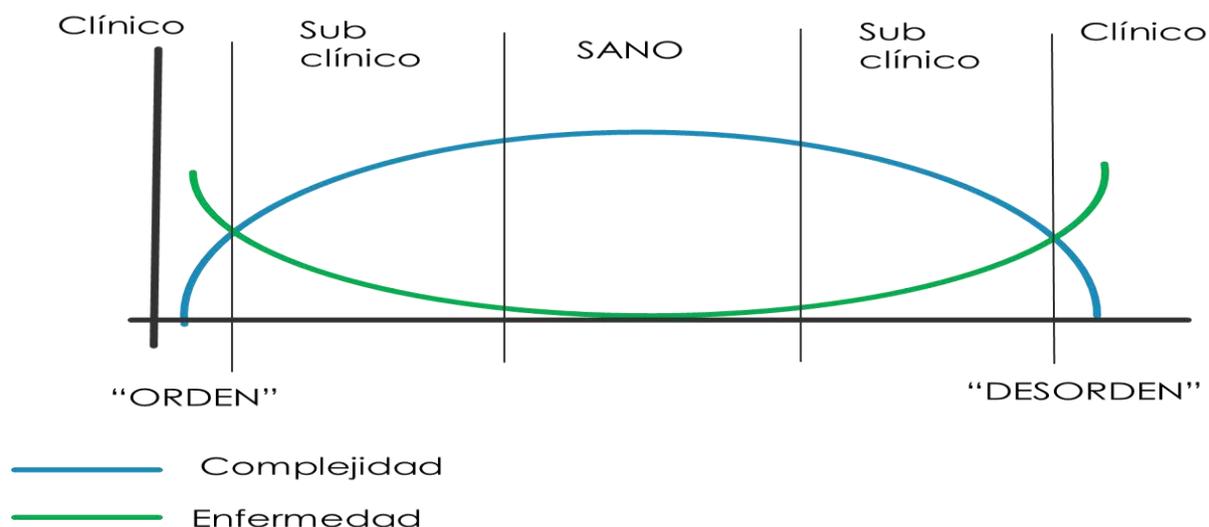
Otra forma de evaluar la complejidad de la serie de tiempo es el espectro de potencias. Debido a que las series de tiempo tienen un comportamiento fractal, es decir que muchas de sus propiedades, como son la tendencia, promedio, sesgo, curtosis y periodicidad, se mantienen constantes en distintas escalas de tiempo, se aprovecha esta propiedad para realizar un estudio dinámico en series de tiempo, como es el análisis espectral de Fourier, el cual nos brinda un exponente fractal ( $\beta$ ) de la serie de tiempo, donde si  $\beta = 0$ , igual que para el ruido blanco la serie de tiempo es aleatorio; si  $\beta = -2$ , igual que para el ruido browniano la serie de tiempo es rígida; y si el valor de  $\beta = -1$ , igual que para el ruido rosa la serie de tiempo es compleja. Estudios con la serie de tiempo cardiaca, registro electrocardiográfico, han mostrado que un corazón sano se caracteriza por exponente  $\beta$  cercano a el valor de  $-1$ , en la justa media de los dos extremos de  $\beta = 0$  y  $\beta = -2$  que son patológicos(14)(15).

El análisis espectral de Fourier es de utilidad en series monofractales, es decir aquellas que obedecen una sola ley de potencias y que la dinámica de la serie se puede describir con un solo exponente fractal(16)(17). Sin embargo, las series de tiempo biológicas parecen obedecer más de una ley de potencias, teniendo más de un exponente fractal para describir la dinámica de la serie. Esta multifractalidad de las series de tiempo puede ser evaluada de distintas formas, una de ellas es el MultiFractal Detrend Fluctuation Analysis, el cual calcula el exponente de Hurst en diferentes escalas, en este caso temporales, y asigna importancia a cada una graficando la curva  $f(a)$ , el exponente de Hurst mas importante para la serie de tiempo define su grado de complejidad, a mayor exponente de Hurst mayor grado de complejidad de la serie de tiempo. El exponente de Hurst es una medida de la fractalidad de la serie de tiempo(18)(19).

## Concepto complejidad y proceso salud enfermedad

El paradigma de la complejidad se ha introducido al estudio de los sistemas biológicos, Schrödinger en su libro “¿Qué es la Vida?” introduce la idea que los sistemas biológicos como sistemas termodinámicos obedecen las leyes de la física y pueden ser estudiados desde esta perspectiva(20). Goldberger y cols. mediante el análisis de series de tiempo evalúan el grado de complejidad de un sistema, mostrando dos extremos de las series de tiempo, aquellos periódicas rígidas en uno y en el otro aquellas aleatorias, siendo lo normal en la justa media donde el mayor grado de complejidad se presenta(21). La figura 2 ilustra esta relación entre enfermedad/salud y complejidad.

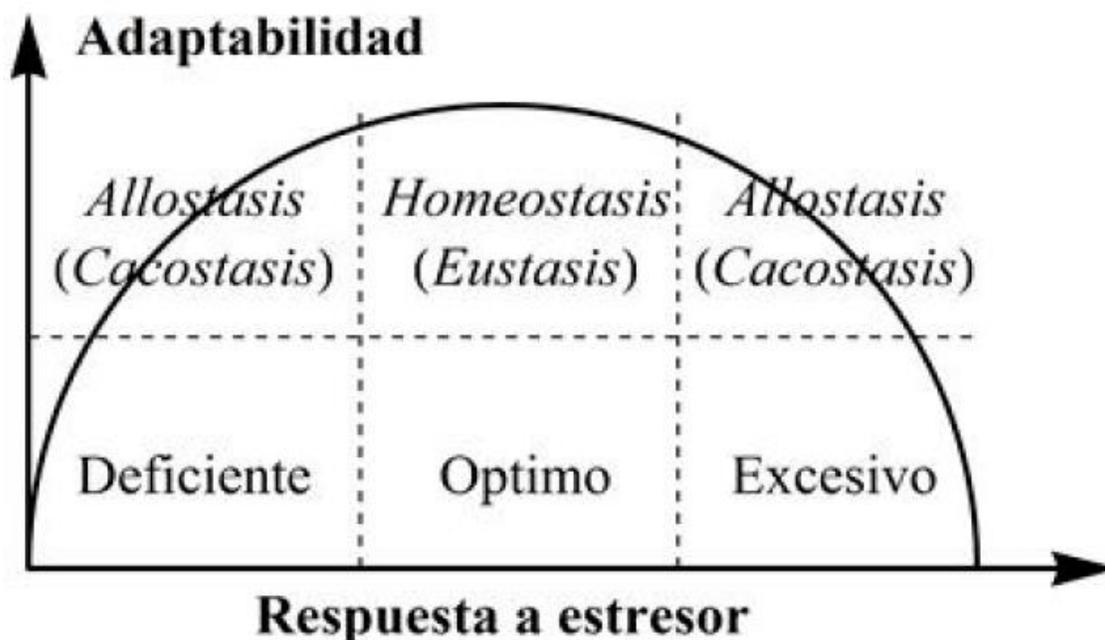
Figura 2 Relación complejidad y salud



La explicación a esta relación es que a mayor grado de complejidad más interacciones existen entre los diferentes componentes de un sistema, más información se comparte entre ellos e incluso más información se comparte entre el sistema y su entorno o medio ambiente en caso de los sistemas biológicos les permite adaptarse mejor a los cambios en su medio interno y externo, la mejor capacidad de adaptación brinda mejores probabilidades de supervivencia.

Este concepto es similar al de homeostasis, donde respuestas nulas o exageradas a un estímulo pueden producir la pérdida de esta homeostasis siendo una respuesta asertiva al estímulo, una respuesta en la justa media la que permita mantener la homeostasis y el adecuado funcionamiento del sistema (figura 3).

Figura 3 Sistema homeostático modificado de referencia (22)



Analicemos el siguiente ejemplo, si una persona se fractura el brazo, el sistema musculo esquelético de esta persona pierde su grado de complejidad al perderse o alterarse las funciones del brazo como elemento del sistema y alterarse sus interacciones con el resto del sistema musculo esquelético, mismo que no está solo en el cuerpo y que interacciona con otros sistemas como el sistema cardiovascular, el sistema nervioso, el sistema inmune, el sistema endocrino entre otros que en su conjunto forman el sistema orgánico que es el ser humano. En este ejemplo, quizá burdo, se entiende que la afección de un sistema afecta a los demás que intentaran compensar la pérdida del sistema afectado.

Existen enfermedades donde la alteración del sistema no es tan evidente como un hueso roto, estas enfermedades denominadas “complejas” por ser multifactoriales y comportarse como un proceso no lineal, donde el efecto de un cambio no es proporcional(22). La diabetes por ejemplo es una enfermedad de etiología multifactorial, factores genéticos y ambientales interactúan para que se manifieste este padecimiento, y la presencia de uno u otro factor no predice si se presentara o no diabetes en un individuo o el grado de severidad de esta. Otros ejemplos son la fibromialgia, el Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedades del tejido conectivo, cáncer, etc. Algunas enfermedades complejas plantean un problema diagnóstico, como es la fibromialgia o los trastornos funcionales digestivos, donde el diagnóstico es por exclusión, es decir, después de someter a los pacientes a distintas pruebas diagnósticas dirigidas a otros padecimientos y si estas descartan todo otro padecimiento posible entonces se establece su diagnóstico. Para algunas de estas enfermedades complejas se carece de pruebas diagnósticas, pronosticas o

predictivas específicas, el análisis no convencional de los datos de una serie de tiempo, mediante métodos derivados de la perspectiva de sistemas, puede complementar el abordaje médico de estos pacientes.

En los siguientes apartados describiremos la fisiología del reflujo gastroesofágico, como diferentes sistemas interactúan para regular el pH esofágico, cuales son los trastornos que pueden afectar este equilibrio que mantiene las condiciones fisiológicas en el esófago y por qué la pHmetría de 24 horas podría usarse para el diagnóstico de estos trastornos.

## Reflujo Gastroesofágico

El aparato digestivo es la puerta de entrada del cuerpo para los nutrientes, vitaminas, minerales y líquidos. La organización de las estructuras que constituyen la pared del aparato digestivo, desde la parte posterior de la faringe hasta el ano tienen variaciones según su localización, pero en general, se conforma de tres capas de músculo liso, dos longitudinales y una circular. La pared está tapizada por la mucosa, excepto en el caso de esófago el cual está cubierto por una serosa que se continúa con el mesenterio y contiene los nervios, vasos linfáticos y vasos sanguíneos. La inervación está dada por dos redes principales de fibras nerviosas que son intrínsecas, el plexo nervioso mientérico (plexo de Auerbach) situado entre las capas musculares longitudinal externa y circular media, y el plexo submucoso (plexo de Meissner). La inervación extrínseca está dada por el nervio vago (décimo par craneal), partiendo de las neuronas que se encuentran en el núcleo motor dorsal del tronco cerebral y de las terminaciones nerviosas del plexo mientérico (23).

El esófago es un tubo muscular que va desde la faringe al estómago, mide 25cm aproximadamente y se une al estómago en la cavidad abdominal. El estómago es una dilatación en forma de saco con una capacidad de 1000cc a 2000cc, su principal función es la secreción de ácido clorhídrico, esta función la llevan a cabo las células parietales, la función de este ácido clorhídrico es funcionar como barrera protectora contra agentes nocivos como bacterias, así mismo propicia las condiciones óptimas con un pH bajo para que las enzimas proteolíticas degraden las proteínas encontradas en el bolo alimenticio, de estas la principal enzima es el pepsinógeno, producido por las células principales. Otras células producen moco para proteger la mucosa gástrica de la erosión producida por el ácido clorhídrico. El estómago está adaptado a funcionar bajo un pH ácido que oscila entre 1 y 4, sin sufrir daño significativo, sin embargo el esófago no lo está y medidas son necesarias para evitar su exposición a los contenidos gástricos que pudieran lesionarlo(23).

El esfínter esofágico inferior es una zona de alta tensión de 2 a 4cm de longitud de músculo liso que es abrazada por el diafragma y, junto con los pilares del diafragma y el ligamento freno esofágico, es el componente principal de la barrera antirreflujo. El esfínter

realiza dos funciones importantes. La primera evitar el reflujo gastroesofágico y la segunda es la relajación en la deglución permitiendo la entrada del bolo alimenticio. El reflujo gastroesofágico es un fenómeno fisiológico en los seres humanos, que consiste en el paso, del estómago al esófago, de jugo gástrico con un pH de 1 a 6 por su contenido de ácido clorhídrico. En condiciones normales virtualmente todo el volumen de ácido es vaciado del esófago por una o dos ondas peristálticas, dejando una mínima cantidad residual que mantiene un pH bajo. Esta cantidad residual es neutralizada por la saliva deglutida. Por este proceso el pH esofágico distal varía de 1 a 7 a lo largo del tiempo (24).

La barrera antirreflujo es una zona anatómicamente compleja que junto con el aclaramiento esofágico protegen al esófago de la exposición al contenido gástrico. Su adecuada función protectora depende de la interacción de diferentes sistemas en el cuerpo (25). Terminaciones nerviosas del nervio vago en la mucosa del esófago y el estómago transmiten información al sistema nervioso central y sistema nervioso entérico para regular la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales y la motilidad del tracto gastrointestinal, entre otras funciones, múltiples hormonas actúan en conjunto para regular esta función, péptidos degradados en el estómago son absorbidos y estimulan la liberación de hormonas como gastrina y colecistoquininas, entre otras, que a su vez estimulan las terminaciones vágales a través de receptores nicotínicos, serotoninérgicos y muscarínicos para estimular la motilidad gastroesofágica, la secreción de ácido clorhídrico y las funciones protectoras de la mucosa gastrointestinal. Células mastoideas en la mucosa gastrointestinal liberan histamina que estimula receptores histamínicos para mediar respuestas sensitivas en el sistema nervioso central (26). Es evidente que en la regulación de la barrera antirreflujo y la secreción gástrica intervienen el sistema nervioso, el endocrinológico y el inmunológico entre otros.

## Trastornos funcionales digestivos

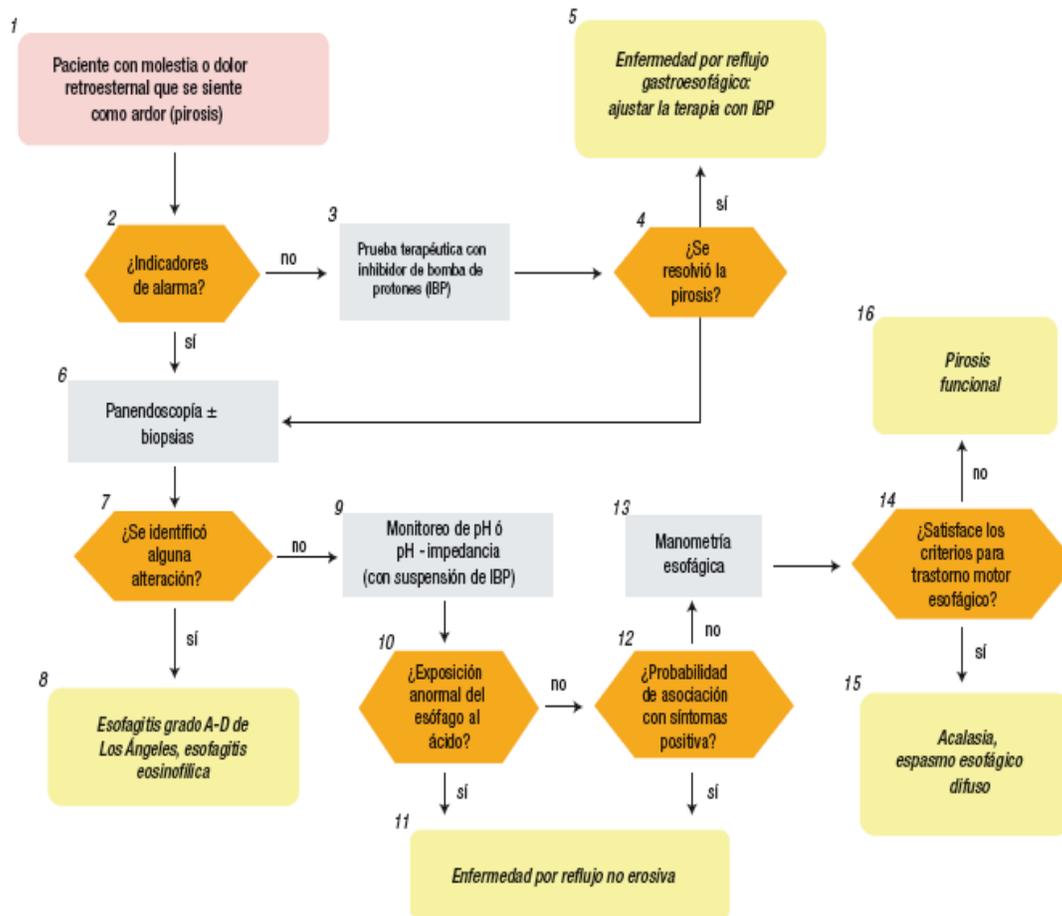
El término trastorno funcional digestivo (TFD) es usado para definir varias combinaciones de síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes que no tienen una fisiopatología específica. Ante la falta de marcadores objetivos, el diagnóstico y clasificación de los TFD se basa en su sintomatología, siendo los criterios de ROMA III los más usados, clasificándolos en 24 TFD en las subcategorías según localización (esófago, gastroduodenal, intestinal, biliar, ano rectal y dolor abdominal) (27) La clasificación completa se muestra en el anexo 1.

La pirosis funcional se define como dolor o malestar retroesternal que se siente como ardor en la ausencia de reflujo gastroesofágico y que cumple los criterios para trastorno funcional digestivo establecido por los criterios de ROMA III, los cuales deben estar presentes por 3 meses y son (28):

1. Dolor o malestar retroesternal que se siente como ardor
2. Ausencia de evidencia que el reflujo gastroesofágico es la causa de los síntomas
3. Ausencia una base histopatológica de alteración en la motilidad esofágica

La pirosis funcional representa el 10% de los pacientes que se presentan a la consulta de gastroenterología, sin embargo, este porcentaje puede ser mayor en la consulta general(29). Es importante la semiología del síntoma que presenta el paciente para descartar causas extraesofágicas del mismo, posteriormente la endoscopia brinda información diagnóstica, sin embargo, una endoscopia sin evidencia de lesiones por el reflujo gastroesofágico no es suficiente en este sentido. La pHmetría de 24hrs brinda información adicional y crucial para el diagnóstico logrando evaluar la presencia o ausencia de reflujo gastroesofágico y la correlación del mismo con los síntomas del paciente. Finalmente la falta de respuesta a tratamiento sintomático con inhibidores de bomba de protones favorece el diagnóstico de pirosis funcional. Así entonces, el diagnóstico de pirosis funcional sigue un algoritmo diagnóstico establecido por los criterios de ROMA III, donde ante la presencia de pirosis o malestar retroesternal que no responde a manejo con inhibidores de bomba de protones y no se explica por causas extraesofágicas, se debe realizar una endoscopia y si esta es normal, una pHmetría y si esta es normal una manometría y si esta es normal descartando otras posibles causas llegamos al diagnóstico de pirosis funcional (figura 4)(30).

Figura 4 Algoritmo diagnóstico de pirosis funcional



Los criterios de ROMA III son el resultado de un esfuerzo internacional y multicéntrico para establecer criterios diagnósticos basados en síntomas que no son explicados por otros procesos fisiopatológicos. Fueron publicados en 2006 por la fundación ROMA en un libro y artículo de la revista Gastroenterology en Abril de 2006(27)(31). Son el estándar diagnóstico de los diferentes trastornos funcionales digestivos, incluyendo a la pirosis funcional. A pesar de esto la validez de los mismos es cuestionable alcanzando valores de sensibilidad y especificidad de un 60 a 85% y 53 a 80% respectivamente (32)(33).

La fisiopatología de este trastorno no está bien definida, se hace énfasis en alteraciones de la percepción visceral al dolor, habiendo una mayor sensibilidad a los cambios de pH mínimos incluso en un rango normal (34). Además de la hipersensibilidad visceral se considera que también contribuyen alteraciones en la motilidad gastrointestinal, el eje cerebro intestino, procesos inflamatorios postinfecciosos y la asociación a trastornos psicológicas (35)(36). Los distintos trastornos funcionales digestivos como la pirosis

funcional podrían ser manifestaciones distintas de un mismo proceso fisiopatológico común(37).

La pirosis funcional y los demás trastornos funcionales digestivos constituyen un importante problema de salud por su alta prevalencia, ser incapacitantes y causa de un costo económico y social importante para los paciente y los sistemas de salud (38). Los pacientes que padecen pirosis funcional, así como otros trastornos funcionales son sometidos a múltiples procedimientos diagnósticos y terapéuticos, presentan frecuente ausentismo laboral, son estigmatizados por sus familias, la sociedad y los mismos sistemas de salud, lo que se traduce en un deterioro de su calidad de vida (39). Thompson y colaboradores describen que 26% de los pacientes con síntomas recurrentes de reflujo gastroesofágico después de funduplicatura laparoscópica tenían una pHmetría normal (40), dato que concuerda con otros dos estudios que reportan con proporciones similares de 23 a 30% (41)(42), por lo que 74% que reiniciaron tratamiento antirreflujo después de esta cirugía lo hicieron de forma innecesaria. En un estudio prospectivo posterior ellos describen que 96% de los pacientes que persisten con reflujo gastroesofágico después de cirugía antirreflujo presentan pHmetrías normales y que los síntomas de reflujo que refieren estos pacientes pueden ser atribuidos a pirosis funcional y/o depresión(43).

## La pHmetría de 24 horas

La pHmetría de 24hrs es un estudio que mediante una sonda nasogástrica con un electrodo ubicado a 5cm de la unión gastroesofágica se registran los cambios en pH a este nivel durante un tiempo de 24hrs (44). El equipo tiene un botón que el paciente puede oprimir para indicar los episodios de pirosis o dolor, esto se relaciona luego con los episodios de reflujo ácido para obtener un índice de correlación entre los síntomas del paciente y los episodios de reflujo gastroesofágico.

Los datos registrados se analizan con computadora para dar las siguientes variables:

1. Numero de episodios de reflujo con pH inferior a 4
2. Numero de reflujos con pH<4 con duración superior a 5 minutos
3. Duración del reflujo con pH<4 más largo
4. Tiempo total de exposición de la mucosa a pH<4 (en minutos)
5. Porcentaje de tiempo de exposición de la mucosa al pH<4
6. Índice de reflujo (reflujo/hora) con pH<4

La valoración global se efectúa mediante la puntuación de DeMeester, en la cual se recogen desde el punto de vista estadístico los valores que cada una de las seis variables estudiadas tiene en la aparición de la enfermedad por reflujo. Un valor mayor a 14.7 indica

la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (45). También se toma en consideración el índice de correlación de síntomas siendo anormal más de un de 10% (46).

## Antecedentes

El análisis no lineal de series de tiempo para estudiar sistemas fisiológicos y fisiopatológicos complejos se ha desarrollado durante los últimos 50 años, aplicado principalmente para el estudio de series de tiempo cardíacas, mediante el uso del Holter de 24hrs y la frecuencia cardíaca. Como se mencionó previamente, estudios de Goldberger y cols. han mostrado dos series de tiempo extremas, que indican los estados defectuosos: serie aleatoria (no correlacionados intrínsecamente) y la serie periódica (correlacionada intrínsecamente infinitamente) (3). Por otro lado, define cualquier serie fisiológica sana dentro de algún punto entre ambos extremos. De hecho, aplicado a la frecuencia cardíaca, una serie de tiempo más aleatoria indica fibrilación u otro tipo de arritmia (15), mientras que una serie de tiempo más periódica indica fracaso de los sistemas como sucede en el envejecimiento o pacientes en estado crítico (14). Se han observado conductas similares para series cronológicas de prácticamente cualquier otra variable fisiológica no voluntaria (47), como la presión arterial, potenciales electroencefalográficos, intervalo del paso de la marcha, desplazamiento del centro de presión en el balance y otros variables fisiológicas tales como la actividad física (48).

El análisis no lineal para estudiar enfermedades gastrointestinales ha sido poco utilizado. Vigo y colaboradores evaluaron las propiedades no lineales de la variabilidad en la frecuencia cardíaca en 33 mujeres con trastornos alimentarios (14 anorexia, 19 bulimia) y 19 controles sanos. Calcularon la entropía aproximada y el exponente fractal (alfa), que ya han sido asociados con alteraciones cardíacas y que como se mencionó previamente dan cuenta aproximada de la complejidad de una serie de tiempo, encontrando que las pacientes con anorexia tenían un valor de entropía (alfa) menor comparado con las pacientes sanas al igual que aquellas con bulimia, lo que es compatible con la idea que las alteraciones en la función autonómica cardíaca son más severas en pacientes con anorexia que en aquellas con bulimia (49).

La pHmetría de 24 horas como serie de tiempo y su análisis con teoría de complejidad fue utilizada para evaluar pacientes con reflujo gastroesofágico en un grupo limitado de pacientes utilizando un análisis de fractales. Gardner y colaboradores realizaron un análisis multifractal de fluctuaciones sin tendencia de los datos obtenidos del registro de pHmetrías de 24hrs de 5 individuos sanos y 5 con reflujo gastroesofágico. Encontrando que las fluctuaciones en el pH durante el tiempo de registro son consistentes con un proceso fractal subyacentes. La hipótesis siendo que este patrón fractal codifica información sobre

la acidez gástrica y que el esófago decodifica esta información haciendo que el estómago ajuste el pH como sea necesario, proceso que esta alterado en pacientes con reflujo gastroesofágico (50). Fuera de este estudio no se han realizado otros que utilicen la pHmetría de 24 horas como una serie de tiempo y el análisis de su variabilidad para valorar enfermedades gastrointestinales complejas.

## Planteamiento del Problema

Los trastornos funcionales digestivos son un grupo heterogéneo de condiciones crónicas que se consideran importantes para la salud pública por su frecuencia, impacto funcional y socioeconómico. Por otro lado no se cuenta con una fisiopatología del todo definida, carecen de biomarcadores y estudios específicos para su diagnóstico o clasificación precisa. Esta ambigüedad puede generar en muchas ocasiones la realización de procedimientos invasivos y estudios costosos para tratar de definir el proceso patológico subyacente y en casos extremos intervenciones quirúrgicas. Instrumentos o estrategias analíticas más precisas son necesarios para delimitar quiénes se beneficiarían de dichos procedimientos o intervenciones diagnósticas y terapéuticas.

La pHmetría de 24 horas es un estudio de uso común en los pacientes con síntomas gastroesofágicos, cuyo análisis se realiza como el de una variable lineal, sin embargo los datos obtenidos de esta prueba pueden aportar mayor información al utilizar una aproximación distinta mediante el paradigma de la complejidad. La aplicación de las teorías de complejidad en el área de la medicina no es nueva, sin embargo a este respecto no existe suficiente información en el ámbito de las enfermedades gastrointestinales.

Más experiencia y estudios con el análisis no lineal derivado de la perspectiva de la biología de sistemas son necesarios para avanzar el conocimiento de los distintos procesos fisiológicos y fisiopatológicos del cuerpo humano.

## Justificación

El desarrollo de herramientas precisas para el diagnóstico y clasificación de la pirosis funcional y otros trastornos funcionales como enfermedades complejas es fundamental para el mejor entendimiento del impacto en la salud pública, el estrés psicológico y la calidad de vida de los pacientes. El análisis no lineal de los datos obtenidos de las series de tiempo como la pHmetría de 24 horas brinda una nueva aproximación analítica para la valoración de estos pacientes. Lo que permitirá hacer un diagnóstico no por exclusión, si no con una prueba diagnóstica específica, la cual también

será útil para la posterior evaluación y seguimiento de los pacientes, evitando que sean sometidos a uno u otro manejo terapéutico o más estudios invasivos que se asocian con complicaciones, lo que debe ser un factor a considerar en vista de la alta prevalencia de estos trastornos.

Los datos obtenidos de series de tiempo obtenidas con procedimientos de uso habitual en la práctica médica, constituyen una fuente de información ya disponible y accesible que debe ser explotada para el beneficio de los pacientes. Este estudio permitirá obtener conocimiento sobre el uso de técnicas de análisis poco convencionales, que surgen de la teoría de la complejidad y que pueden ser de utilidad en los sistemas complejos de la medicina y la biología.

## Pregunta de Investigación

¿Cuál es la utilidad del análisis multifractal de la pHmetría de 24hrs en el diagnóstico diferencial de la pirosis funcional?

## Hipótesis

Al ser de inicio un estudio exploratorio no requiere de hipótesis, sin embargo, planteamos que el análisis no lineal de la pHmetría de 24 horas permite diferenciar a los pacientes con pirosis funcional de aquellos que no.

## Objetivos

### General

- Determinar la utilidad diagnóstica de la pHmetría de 24hrs analizada de forma no lineal

### Particulares

- Evaluar la variabilidad de las pHmetrías de 24 horas de distintos pacientes.
- Comparar la media de los valores de variabilidad de los pacientes con y sin pirosis funcional
- Evaluar si distintos niveles de variabilidad confieren mayor probabilidad de padecer pirosis funcional

## Metodología

Estudio de prueba diagnóstica, fase I y II

Observacional, retrospectivo, muestreo no probabilístico, analítico comparación concurrente.

### ***Población de estudio***

Pacientes sometidos a estudio de pHmetría de 24 horas en el departamento de gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo de Enero 2008 a diciembre 2011.

Criterios de inclusión:

- Contar con registro pHmétrico de 24hrs completo realizado de Enero 2008 a Diciembre 2011.
- Contar con expediente
- Ambos sexos con edad mayor a 18 años

Criterios de exclusión:

- Pacientes externos al INN CMSZ
- Coexistencia del diagnóstico de pirosis funcional y ERGE
- Pacientes cuya sintomatología sea explicada por otra patología que no sea ERGE o PF
- Pacientes con sintomatología menor a 3 meses previo a la pHmetría

Criterios de eliminación:

- No contar con el resultado de una pHmetría, manometría o endoscopia como parte del protocolo de estudio de pirosis
- En el caso de pacientes con pirosis funcional que uno o más de los resultados de los estudios de pHmetría, manometría y endoscopia sean anormales.

## Variables

Tabla 1 de variables a analizar y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo	Unidades/Categorías	Herramienta para medir
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Continua	Años	Dato del expediente
Sexo	Condición orgánica de una persona	Nominal, dicotómica	Hombre, mujer	Dato del expediente
Tabaquismo	Tener el antecedente de haber fumado	Nominal, dicotómica	Sí, no	Dato del expediente
Alcoholismo	Tener antecedente de consumo de alcohol	Nominal, dicotómica	Sí, no	Dato del expediente
Comorbilidades	Enfermedades que padece una persona en un momento dado	Nominal		Dato del expediente
Medicamentos	Sustancia que, administradas interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar secuelas de esta	Nominal		Dato del expediente
Diagnostico pHmétrico	Diagnostico obtenido de la interpretación de una pHmetría de 24horas por un médico especialista en el dicho estudio	Nominal	Esófago Hipersensible, Reflujo patológico ácido, Reflujo patológico no ácido, reflujo fisiológico	Expediente clínico, base de datos phmétricos
Diagnostico manométrico	Diagnostico obtenido de la interpretación de un estudio manométrico del esófago por un médico especialista en dicho estudio	Nominal, dicotómico	Normal, Anormal	Dato del expediente

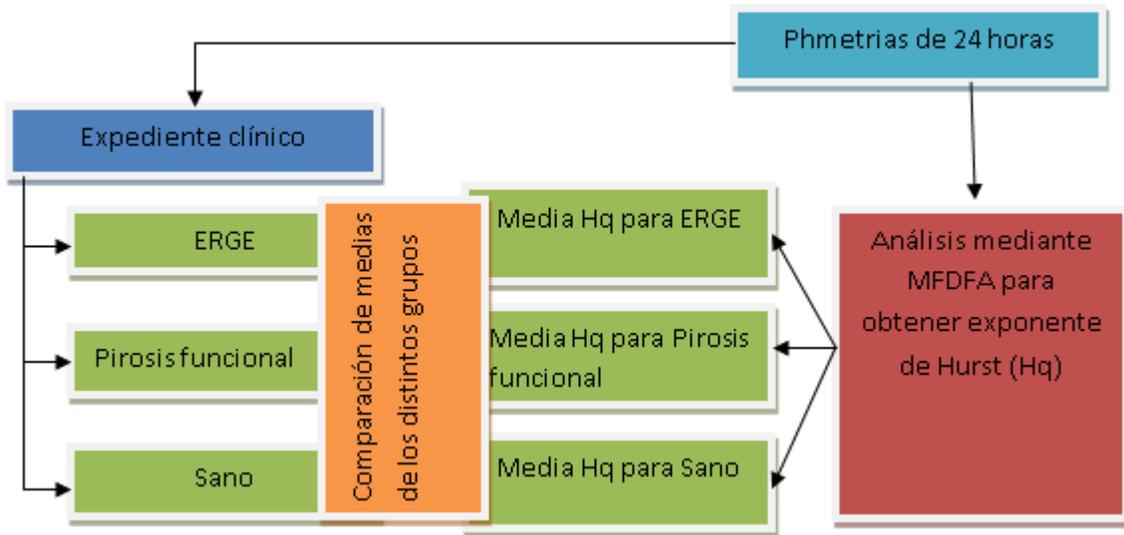
Diagnostico endoscópico	Diagnostico obtenido de la realización de una panendoscopia por un médico endoscopista	Nominal, dicotómica	Esofagitis, No esofagitis	Dato del expediente
Diagnóstico clínico	Diagnostico medico elaborado por un médico gastroenterólogo después de la realización de una endoscopia, pHmetría 24hrs y manometría.	Nominal		Dato del expediente
Exponente de Hurst de la pHmetría de 24 horas	Valor numérico que expresa el grado complejidad de los datos obtenidos mediante una pHmetría de 24 horas	Continuo	Numérico	Análisis no lineal de la pHmetría de 24 horas, mediante MF DFA

## ***Procedimientos***

Se realizó un estudio en 2 etapas:

La primera a modo de un estudio exploratorio. Se obtendrán de los expedientes de los pacientes sometidos a una pHmetría de 24hrs las variables a analizar. El diagnostico de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se establece mediante el reporte de pHmetría elaborado por el personal capacitado en la realización de la misma en el laboratorio de motilidad de INCMNSZ y el diagnostico de pirosis funcional se establecerá al basado en el diagnostico final dado por el servicio de gastroenterología corroborando que se cumplan los criterios de ROMA III. El análisis de los datos de la pHmetría de 24hrs se analizó mediante un espectro de potencias y análisis multifractal mediante (MF DFA) con el apoyo del Dr. Rubén Fossion y el fisico medico Rogelio Rivera Landa del Instituto de Física de la UNAM. Se compararan las medias de aquellos pacientes con y sin pirosis funcional y si hay diferencia no debida al azar se procederá a la etapa II.

Figura 5 Diagrama del diseño del estudio (etapa I)



La segunda etapa buscara la validación retrospectiva de la prueba, se determinara de la misma base de datos de la primera etapa la sensibilidad y especificidad de la prueba así como elaboración de curvas ROC para determinar puntos de corte para el exponente de Hurst de la pHmetría de 24hrs para diferenciar entre pacientes con y sin pirosis funcional.

### ***Análisis Estadístico***

Se describen los datos con media y desviación estándar, se utilizó t de student para comparar variables continuas y chi cuadrada para comparar variables nominales. Se hará prueba de normalidad para valorar sesgo y curtosis de los datos, en caso del exponente de Hurst no presentar distribución normal se realizara transformación de los mismos para ajustar a una distribución normal. Se determinara sensibilidad y especificidad así como valor predictivo positivo y negativo para la prueba, al igual que curvas ROC para determinar la utilidad de la misma. Se trabajaran los datos con hoja de Excel y STATA 11.0 como programa estadístico. El análisis multifractal de los datos de la pHmetría de 24hrs se realizó mediante “Multifractal Detrended Fluctuation Analysis of Time Series” como descrito por Espen A.F.Ihlen, con el uso del programa Matlab para Windows(18).

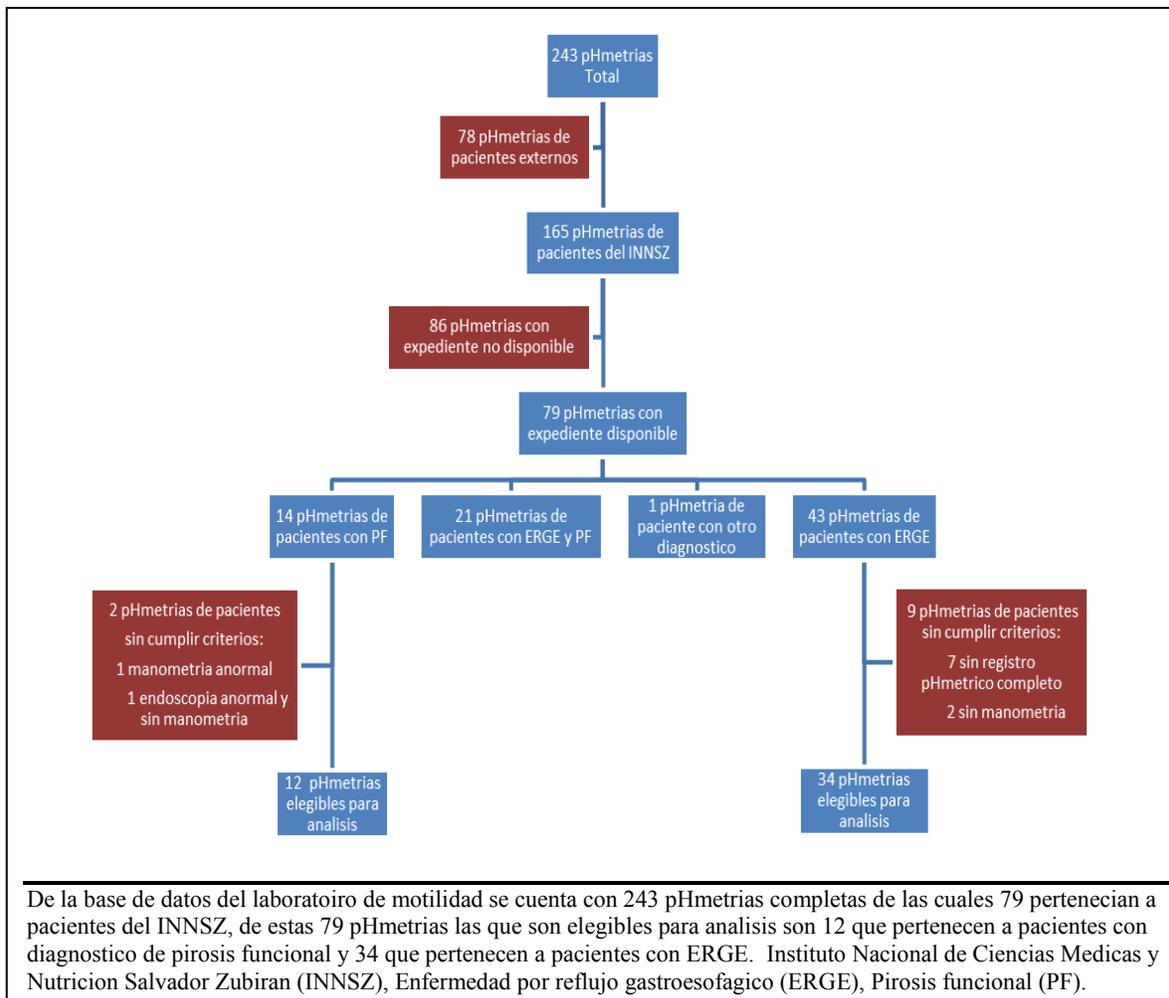
## Consideraciones Éticas

El estudio se considera sin riesgo a los pacientes, por lo que consideramos que no existe conflicto ético en la elaboración del estudio. La ley general de salud en materia de investigación para la salud en su artículo 22 dicta que en caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado. El presente estudio fue sometido a la evaluación de los comités de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Geriátria.

## Resultados

### ***Participantes***

Se obtuvieron 243 pHmetrías de la base de datos del laboratorio de motilidad, de estas 243 pHmetrías se descartaron 78 al ser de pacientes externos al instituto, de las 165 pHmetría de pacientes se tuvo el acceso al expediente de 79 de ellos, las 86 cuyo expediente no estaba disponible la razón principal fue que se encontraba en uso en algún otro servicio del instituto al momento de solicitarlo. Respecto a las 79 pHmetrías de los pacientes que se pudo tener acceso al expediente, 14 procedían de pacientes con pirosis funcional, 43 de pacientes con ERGE, 1 con diagnóstico de acalasia y 21 de pacientes con diagnóstico de ERGE y pirosis funcional. Se seleccionaron 36 pHmetría para análisis 12 de pacientes con pirosis funcional y 34 de pacientes con ERGE.



**Figura 6** Flujograma de la selección de participantes

Se incluyeron para análisis 12 pHmetrías procedentes de pacientes con pirosis funcional y 34 de pacientes con ERGE, las principales características de ambos grupos de pacientes se resumen en la tabla 1. La edad promedio para los pacientes con pirosis funcional fue de 48.5 años y para el grupo con diagnóstico de ERGE 51.2 años, en ambos grupos predomina el género femenino con un 83 y 79% respectivamente. Se observa una mayor proporción de fumadores en los pacientes con ERGE al igual que ingesta de alcohol, sin embargo ninguna fue estadísticamente significativa. Respecto a las comorbilidades se observa una mayor proporción de pacientes con hipotiroidismo en el grupo de pirosis funcional en comparación con el grupo de ERGE y a la inversa en cuanto a enfermedades de tejido conectivo principalmente Lupus Eritematoso sistémico y esclerodermia, sin ser estadísticamente significativas las diferencias. Finalmente el uso de medicamentos es similar en ambos grupos, con una mayor proporción con el uso de inhibidores de bomba de protones en el grupo de pirosis funcional sin ser esta significativa.

**Tabla 2 Características de los pacientes**

<b>Variable</b>	<b>PF n=12</b>	<b>ERGE n=34</b>	<b>Valor p</b>
Edad – años (DE)	48.5 (15.4)	51.2 (15.6)	0.607*
Genero			0.768**
Masculino (%)	2 (17)	7 (21)	
Femenino (%)	10 (83)	27 (79)	
Escolaridad			0.576**
Primaria (%)	3 (25)	6 (18)	
Secundaria (%)	2 (17)	4 (12)	
Preparatoria (%)	3 (25)	12 (35)	
Licenciatura (%)	3 (25)	7 (20)	
Ninguna (%)	1 (8)	5 (15)	
Lugar de Residencia			0.834**
México DF (%)	7 (58)	21 (62)	
Otro (%)	5 (42)	13 (38)	
Estado Civil			0.378**
Soltero/a (%)	4 (33)	11 (32)	
Casado/a (%)	5 (42)	19 (56)	
Divorciado/a (%)	2 (17)	4 (12)	
Viudo/a (%)	1 (8)	0 (0)	
Ocupación			0.596**
Hogar (%)	6 (50)	20 (59)	
Otro (%)	6 (50)	14 (41)	
Tabaquismo positivo (%)	2 (17)	14 (41)	0.125**
Alcoholismo positivo (%)	1 (8)	11 (32)	0.103**
Comorbilidades	11(92)	29 (85)	0.573**
Fibromialgia (%)	1 (8)	1 (3)	0.431**
Hipotiroidismo (%)	5 (42)	6 (18)	0.093**
Crónico degenerativas (%)	5 (42)	15 (44)	0.882**
Arritmias (%)	0 (0)	1 (3)	0.548**
Psiquiátricas (%)	2 (17)	4 (12)	0.664**
Tejido Conectivo (%)	0 (0)	8 (24)	0.064**
Otras (%)	4 (29)	10 (29)	0.799**
Uso de Medicamentos			
Cantidad promedio por persona (rango)	3.5 (1-6)	3.2 (0-9)	0.691*
Uso de IBP (%)	7 (58)	24 (73)	0.365**
<b>Se describen las variables sociodemográficas de 12 pacientes con PF y 34 pacientes con ERGE. Valores de p mediante prueba de t de student para diferencia de medias y chi<sup>2</sup> para diferencia entre proporciones. Pirosis funcional (PF), Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), Inhibidor de bomba de protones (IBP), Desviación estándar (DE). *t de student **chi<sup>2</sup>.</b>			

## Resultados de la prueba

Los 12 pacientes cuyo diagnóstico médico era pirosis funcional presentan un índice de DeMeester o índice compuesto en promedio menor a 14.7, lo cual es un índice normal, en contraste con los pacientes cuyo diagnóstico médico es ERGE que presentan un índice promedio mayor a 14.7 característico de reflujo gastroesofágico. En general podemos observar que los valores de la pHmetría en los sujetos con pirosis funcional son normales, es decir tienen una pHmetría normal comparado con aquellos con ERGE (Tabla 3).

Tabla 3 Características pHmétricas convencionales de los pacientes por diagnóstico

Variable	Pirosis funcional n=12 Media (DE)	ERGE n=34 Media (DE)
Numero de episodios de reflujo con pH menor a 4	39.33 (25.46)	120.75 (75.24)
Numero de episodios de reflujo con pH menor a 4 mayores a 5 minutos	0.33 (0.52)	4.75 (4.41)
Duración en minutos del reflujo con pH menor a 4 más largo	2.83 (2.13)	29.10 (24.87)
Porcentaje de tiempo con pH menor a 4	1.30 (0.83)	10.62 (6.97)
Índice compuesto (DeMeester)	8.40 (3.83)	40.98 (27.78)

Se muestra la media y desviación estándar de las variables pHmétricas por grupo diagnóstico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), desviación estándar (DE).

Se calculó el exponente de Hurst para 46 pHmetrías, mostrando una media del exponente de Hurst de 5.93 (SD 0.88) con un mínimo de 4.47 y máximo de 8.86.

Exponente de Hurst

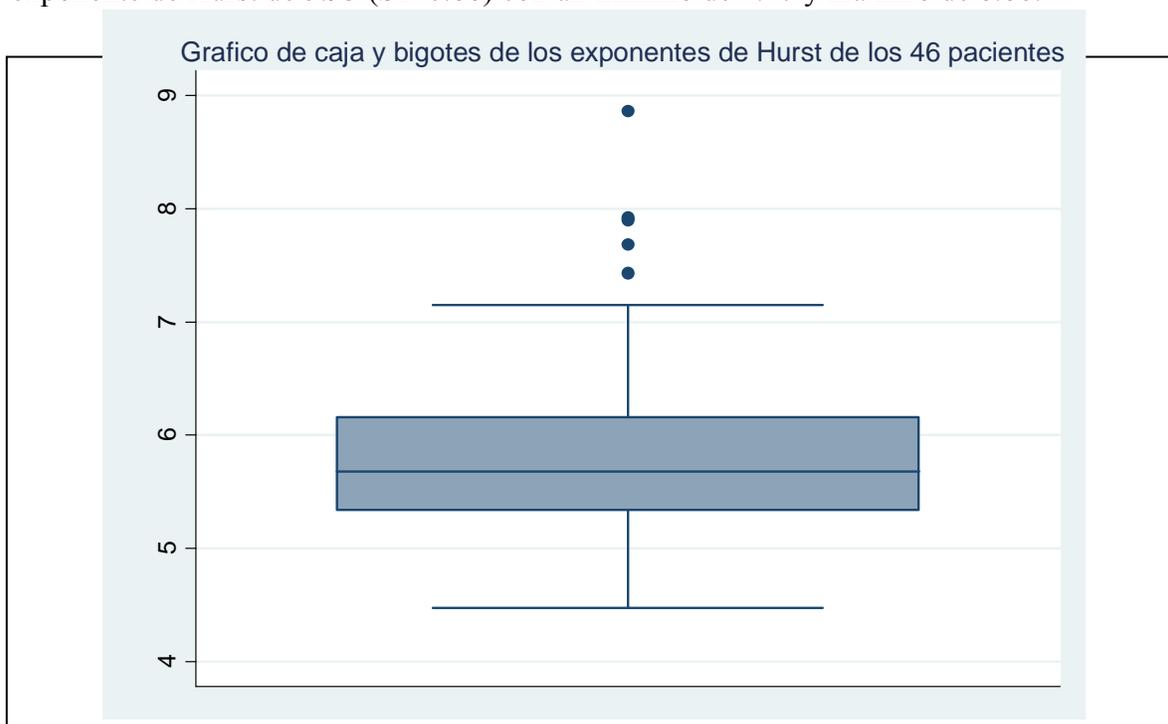
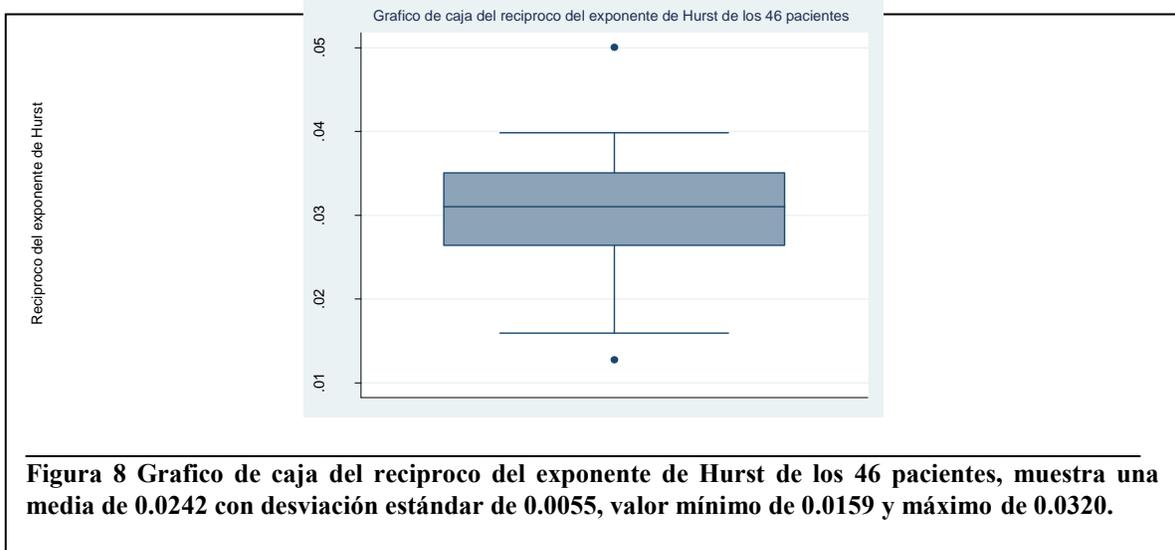
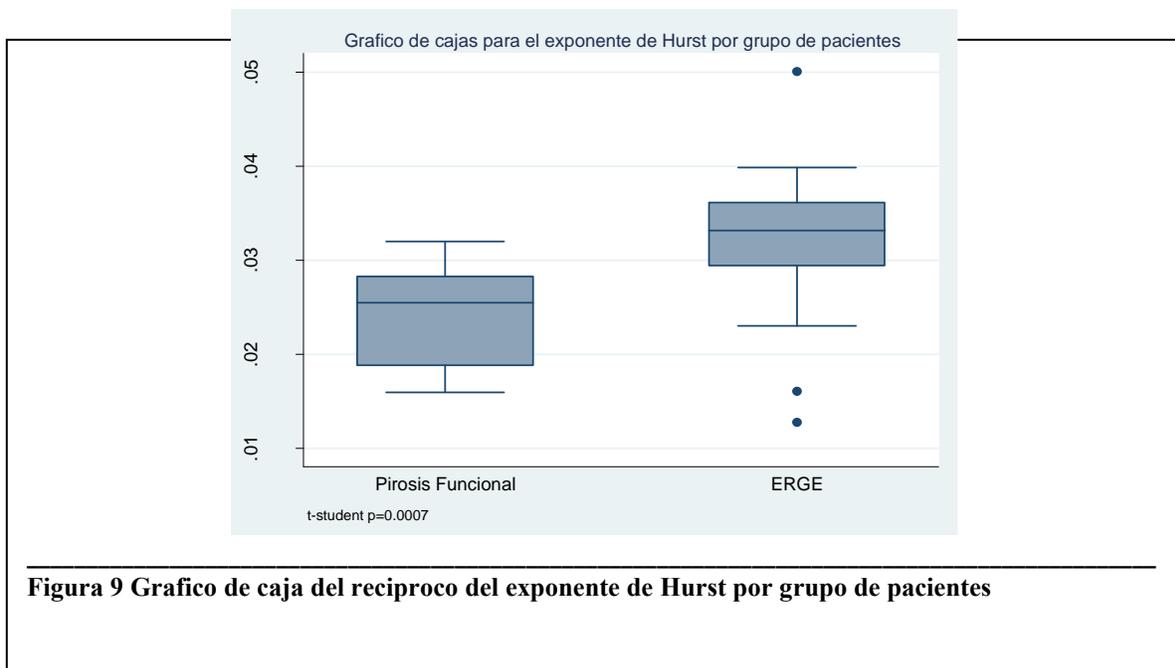


Figura 7 Grafico de caja del exponente de Hurst de los 46 pacientes analizados, muestra una media de 5.93 desviacion estandar de 0.88, un valor minimo de 4.47 y maximo de 8.86

Los datos presentaban una distribución no normal con sesgo a la derecha y leptocurtica, por lo que se realizó transformación de los datos al recíproco de los mismos para normalizar su distribución. El recíproco del exponente de Hurst con media de 0.0299 (SD 0.007) con mínimo de 0.0127 y máximo de 0.0500.



Los pacientes con pirosis funcional presentaban una media del recíproco del exponente de Hurst de 0.0242 (SD 0.0055) con mínimo de 0.0159 y máximo de 0.0320, mientras que los pacientes con ERGE presentan una media de exponente de Hurst de 0.0320 (SD 0.0068) con un mínimo de 0.0127 y máximo de 0.0500. Se realizó prueba de t-student para diferencia de medias con valor de  $p=0.0007$ .

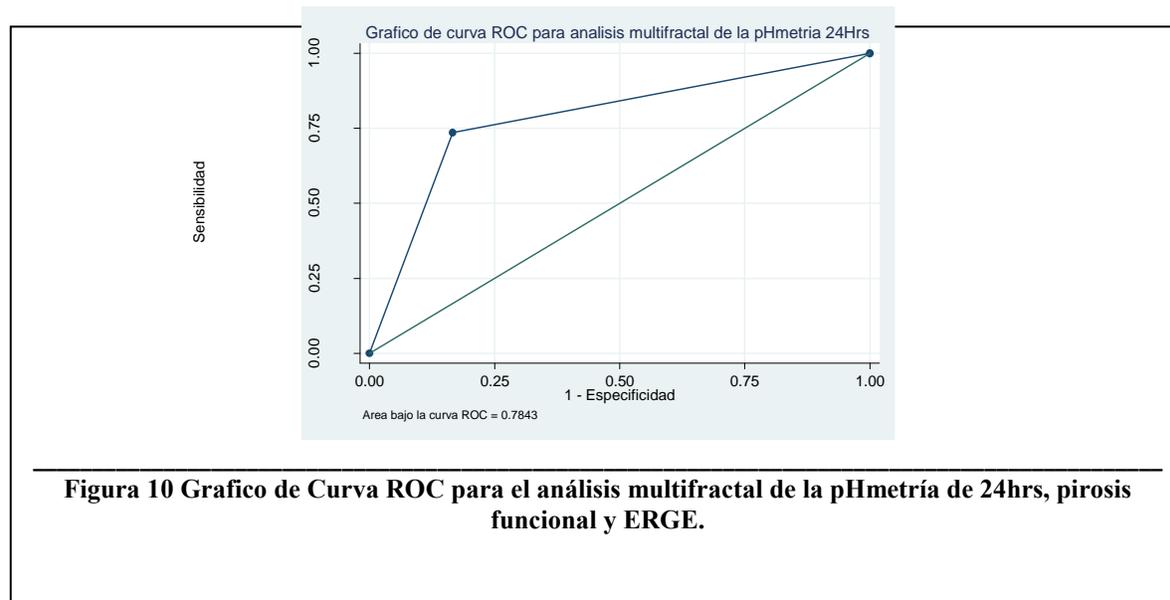


Se reclasifico a los pacientes acorde al reciproco del exponente de Hurst, se tomó como valor de corte 0.0299, en el siguiente cuadro se muestran los resultados del diagnóstico mediante criterios de ROMA III comparado con el reciproco del exponente de Hurst (Hq):

**Tabla 4 Diagnostico por criterios de ROMA III contra reciproco de exponente de Hurst**

		Criterios ROMA III		Total
		Pirosis funcional	ERGE	
Reciproco Hq	Pirosis funcional	10	9	19
	ERGE	2	25	27
Total		12	34	46

El uso del reciproco del exponente de Hurst para el diagnóstico de la pirosis funcional tiene una sensibilidad del 73.5% y una especificidad del 83.3% con un valor predictivo positivo de 52.6% y un valor predictivo negativo 92.6%. El área bajo la curva de la gráfica de ROC fue de 0.78.



**Figura 10 Grafico de Curva ROC para el análisis multifractal de la pHmetría de 24hrs, pirosis funcional y ERGE.**

Los datos descritos hasta este momento son de los pacientes del INCMNSZ y como puede observarse no se cuenta con pHmetrías de sujetos sanos. Por esta razón se contactó al Dr. Gardner (Science for Organizations, Inc., Chatham, NJ, USA) quien amablemente nos proporcionó los datos pHmétricos de 16 sujetos sanos de sus propias bases de datos. Se calculó el recíproco del exponente de Hurst de estos 16 sujetos sanos, con una media 0.0269 (SD 0.0026) con mínimo de 0.0216 y máximo de 0.0333. La diferencia de medias del recíproco del exponente de Hurst fue estadísticamente significativa entre los sujetos sanos y aquellos con ERGE con un valor de p de 0.0057, no siendo significativa entre sujetos sanos y aquellos con pirosis funcional con valor de  $p=0.103$ .

Se seleccionó como punto de corte para clasificar a los pacientes los siguientes:

**Tabla 5 Puntos de corte para la clasificación acorde al recíproco del exponente de Hurst**

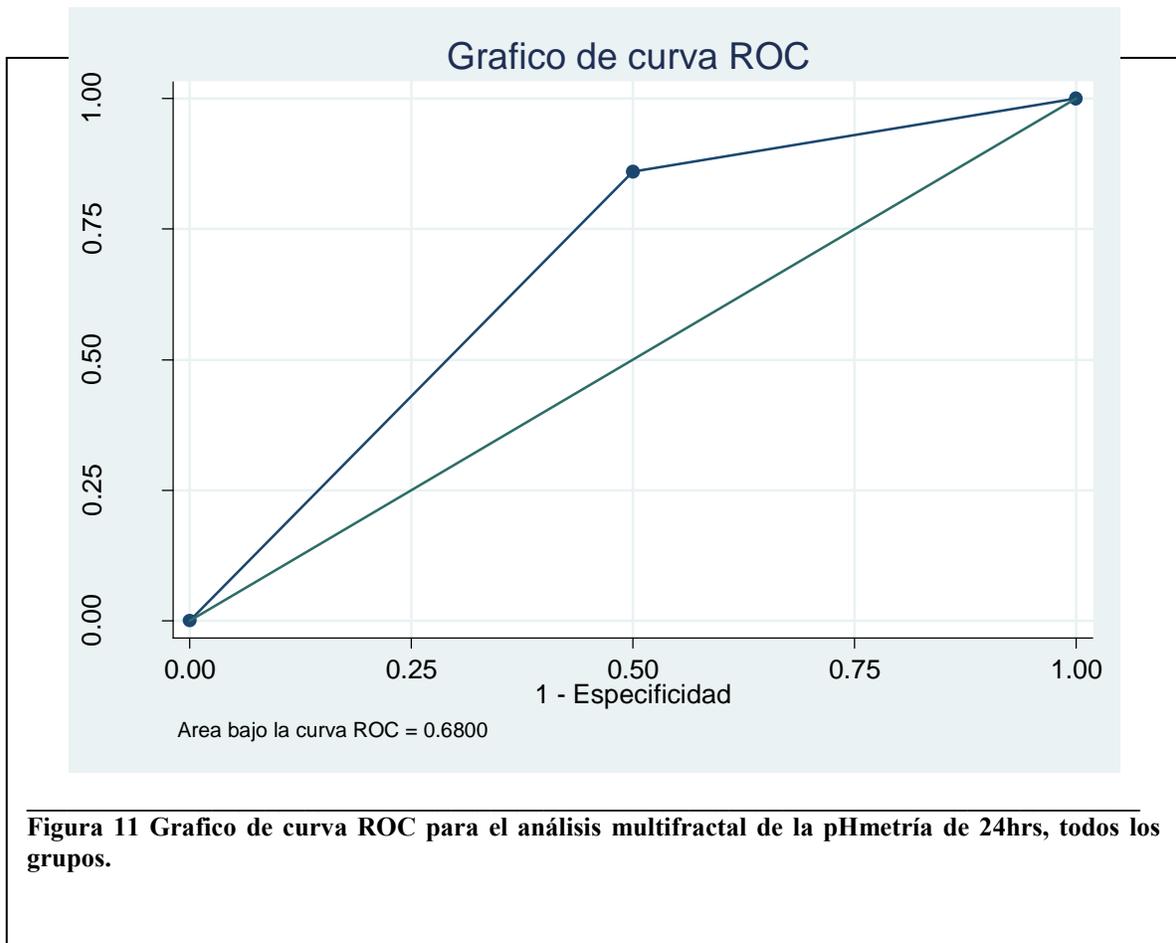
Recíproco Hq	<0.0258	0.0258-0.0303	>0.0303
Diagnostico	Pirosis Funcional	Sano	ERGE

Con estos puntos de corte el uso del recíproco del exponente de Hurst para el diagnóstico de pirosis funcional tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 50% con un valor predictivo positivo de 46.2% y un valor predictivo negativo de 87.8% con un área bajo la curva de 0.68

**Tabla 6 Diagnostico por criterios de ROMA III contra recíproco del exponente Hurst**

		Criterios ROMA III		Total
		Pirosis funcional	No pirosis funcional	
Recíproco Hq	Pirosis funcional	6	7	13
	No pirosis funcional	6	43	49
Total		12	50	62

Sensibilidad



**Figura 11 Grafico de curva ROC para el análisis multifractal de la pHmetría de 24hrs, todos los grupos.**

Se realizó un análisis de concordancia inter-observador para el cual se obtuvo un valor de kappa de 0.509.

**Tabla 7 Análisis de concordancia**

		Criterios ROMA III			Total
		Pirosis funcional	Sano	ERGE	
Reciproco Hq	Pirosis funcional	6	3	4	13
	Sano	4	12	5	21
	ERGE	2	1	25	28
Total		12	16	34	62

Kappa = 0.509 p=<0.0001

## Discusión

En este trabajo se aplicó el análisis multifractal a la serie de tiempo que es la pHmetría de 24 horas, mostrando que dicha serie de tiempo obedece a más de una ley de potencias, lo cual se puede describir con el recíproco del exponente de Hurst.

Podemos observar que el espectro de valores del recíproco del exponente de Hurst de las distintas pHmetrias se sobrepone de una forma similar con el diagrama de complejidad y el proceso salud enfermedad. Teniendo dos extremos que se consideran menos complejos donde en uno podemos observar las pHmetrias de pacientes con pirosis funcional y en el otro aquellos con enfermedad por reflujo gastroesofágico y en el medio de estos dos extremos a los sujetos sanos. Esto es congruente con lo descrito por otros autores en el análisis de series de tiempo en distintos procesos fisiopatológicos, como es el caso de Goldberger y col. en la descripción de la serie de tiempo cardiaca, el registro de la frecuencia cardiaca en el tiempo que obedece un comportamiento fractal con dos extremos distintos, en uno la serie más periódica o rígida que se puede observar en pacientes con insuficiencia cardiaca y otro aleatorio como es en pacientes con fibrilación auricular y en la justa media de ambos los sujetos sanos(21).

Además de brindar una explicación al proceso fisiopatológico de la pirosis funcional como uno de los trastornos funcionales digestivos como una pérdida de la complejidad del sistema, el análisis descrito en este trabajo evaluó la utilidad diagnóstica de dicho análisis.

Describimos una sensibilidad del 86% y especificidad del 50% para el diagnóstico de pirosis funcional con un área bajo la curva ROC de 0.68 lo cual hace de esta una prueba diagnóstica regular, sin embargo consideramos que en el contexto del grupo de pacientes sometidos a pHmetría de 24 horas, que son pacientes sintomáticos, la prueba puede alcanzar una sensibilidad de 73.6% y especificidad del 83.3% con un área bajo la curva de 0.78 haciéndola una buena prueba diagnóstica. Así mismo se observó un índice de concordancia de kappa 0.5 lo que muestra moderada concordancia con los criterios de ROMA III que son el estándar para el diagnóstico de pirosis funcional.

Nuestro análisis muestra que la pHmetría de 24 horas obedece a múltiples leyes de potencias por lo que puede ser descrita con un análisis multifractal como Gardner y colaboradores habían descrito previamente(50). Este análisis tiene utilidad en el diagnóstico diferencial de la pirosis funcional, más importante aún es que presenta valores distintos a los sujetos sanos, por lo que permite un diagnóstico específico mediante un resultado específico y no por descarte, como es el caso de los Criterios de ROMA III. La sensibilidad y especificidad del análisis multifractal de los datos de la pHmetría de 24 horas no es óptima, sin embargo, es similar a la descrita para los criterios de ROMA III(32)(33). Al

igual que otras herramientas diagnosticas como la impedancia y la manometría, esta podría complementar las herramientas ya disponibles para el diagnóstico de la pirosis funcional (51).

La principal limitación del estudio es que se trata de un estudio retrospectivo lo que limita la calidad de los datos obtenidos y el principal sesgo es el de referencia, ya que los mismos criterios de ROMA III han mostrado una baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de los trastornos funcionales digestivos, por lo que la clasificación inicial de los pacientes esta sesgada. También es importante resaltar que el INNCOMS es un tercer nivel de atención por lo que la muestra de pacientes es muy seleccionada restando validez externa a los resultados. Estudios prospectivos para la validación de la prueba son necesarios así como para mejor definir su utilidad clínica. Este estudio establece evidencia suficiente para justificar un estudio prospectivo subsecuente.

La principal ventaja del análisis realizado es que ocupa los datos de la pHmetría ya realizada por lo que el tiempo y técnica de la obtención de los datos es la misma que para la prueba de referencia.

Finalmente, llama la atención que el rango de valores del exponente de Hurst, obtenidos mediante el MFDFA, coloca en un extremo a los pacientes con pirosis funcional y en el otro extremo aquellos con ERGE, estando en medio de ambos los individuos sanos. Esto apoya el concepto de complejidad y el proceso salud enfermedad, donde en la justa media tendríamos el mayor grado de complejidad y la salud, mientras que hacia los extremos se va perdiendo la complejidad del sistema y observamos enfermedad.

## Conclusión

El análisis multifractal de la pHmetría de 24hrs es una herramienta útil para el diagnóstico diferencial de la pirosis funcional con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, sin embargo, más estudios son necesarios para definir mejor y validar dicha utilidad.

La pérdida de la complejidad del grupo de sistemas que regulan la exposición esofágica al ácido gástrico evidenciado por la pHmetría de 24horas podría ser una explicación a la fisiopatología de la pirosis funcional y otros trastornos funcionales como enfermedades “complejas”.

## Referencias

1. Ahn A, Tewari M, Poon C, Phillips R. The limits of reductionism in medicine: Could systems biology offer an alternative. *PLoS Med.* 2006;Vol. 3(Issue 6):p e208.
2. Ahn A, Tewari M, Poon C, Phillips R. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med.* 2006;Vol. 3(Issue 7):p e209.
3. Goldberger A. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet.* 1996;Vol 347(May 11, 1996):1312-4.
4. Hunter D. Gene–Environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet.* 2005;Vol. 6(April 2005):287-98.
5. Shumway R, Stoffer D. *Time series analysis and its applications: with R examples.* Springer Sci Bus Media. 2010;
6. Balandier G. *El desorden: la teoría del caos y las ciencias sociales: elogio de la fecundidad del movimiento.* 1989;
7. Ramírez P. La medicina desde la perspectiva del pensamiento de la complejidad. *Rev Hum Med.* 2003;3(1).
8. . p. <http://physionet.org/physiotools/mse/>.
9. Costa M, Goldberger A, Peng C. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E.* 2005;71(2):021906.
10. Costa M, Goldberger A, Peng C. Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series. *Phys Rev Lett.* 2002;89(6):068102.
11. Pincus S. Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;954(1):245-67.
12. Pincus S, Steven M. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88(6):2297-301.
13. Grassberger P. Information and complexity measures in dynamical systems. *Inf Dyn.* 1991;15-33.
14. Pikkujämsä S, Mäkikallio T, Sourander L. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation.* 1999;100(4):393-9.
15. Hayano J, Yamasaki F. Spectral characteristics of ventricular response to atrial fibrillation. *Am J Physiol Hear Circ Physiol.* 1997;273(6):H2811-6.

16. Goldberger A, West B. Fractals in Physiology and Medicine. Yale J Biol Med. 1987;60(5):421.
17. Seuront L. Fractals and multifractals in ecology and aquatic science. CRC Press. 2009;
18. Ihlen E. Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab. Front Physiol. 2012;3.
19. Kalisky T, Ashkenazy Y, Havlina S. Volatility of fractal and multifractal time series. Isr J Earth Sci. 2007;56(1):47-56.
20. Schroedinger E. What is life? The psysical aspect of the living cell. 1944;
21. Goldberger A, Amaral L, Hausdorff J. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging. Proc Natl Acad Sci. 2002;Vol. 99(February 19, 2002):2466-72.
22. Craig J. Complex diseases: Research and applications. Nature. 2008;1(1):184.
23. Ganon W. Fisiología Médica, 16º edición, Ed. El Man Mod SA CV, México DF. 1998;
24. Helm J, Dodds W, PÈtiQ L, Palmer D. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. N Engl J Med. 1984;310(5):284-8.
25. Kahrilas P. Anatomy and physiology of the gastroesophageal junction. Gastroenterol Clin North Am. 1997;26(3):467-86.
26. Grundy D, Al-chaer E. Fundamentals of Neurogastroenterology: Basic Science. Gastroenterology. 2006;130(5):1391-411.
27. Drossman D. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. Gastroenterology. 2006;130(5):1377-90.
28. Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18(4):613-31.
29. Martinez S. Non-erosive reflux disease (NERD)—acid reflux and symptom patterns. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17(4):537-45.
30. Kellow JE. Apéndice B: Criterios Diagnósticos de Roma III para los Trastornos Funcionales Gastrointestinales. Revis Princ. 2010;75(4):453.
31. Drossman DA. Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders. Degnon Associates; 2006. 1048 p.

32. Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia--symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nature Publishing Group, a division of Macmillan Publishers Limited. All Rights Reserved.; marzo de 2013;10(3):134-41.
33. Kim ES, Lee BJ, Kim YS, Lee SI, Park H. Validation of Rome III Criteria in the Diagnosis of Functional Gastrointestinal Disorders in Korean Patients. *Korean J Neurogastroenterol Motil*. 1 de junio de 2008;14(1):39-44.
34. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut*. 2002;51(6):885-92.
35. Tack J, Bisschops R, Sarnelli G. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1239-55.
36. Drossman D, Camilleri M. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2002;123(6):2108-31.
37. Valdovinos MA. Trastornos funcionales digestivos¿ una sola entidad nosológica con múltiples manifestaciones clínicas? *Rev Gastroenterol Mex*. 2005;70(1):105-7.
38. Talley N. Functional gastrointestinal disorders as a public health problem. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(s1):121-9.
39. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(s7):31-9.
40. Thompson S, Jamieson G. Recurrent heartburn after laparoscopic fundoplication is not always recurrent reflux. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(5):642-7.
41. Khajanchee Y. Postoperative symptoms and failure after antireflux surgery. *Arch Surg*. 2002;137(9):1008-14.
42. Galvani C, Fisichella P. Symptoms are a poor indicator of reflux status after fundoplication for gastroesophageal reflux disease: role of esophageal functions tests. *Arch Surg*. 2003;138(5):514-9.
43. Thompson S, Cai W, Jamieson G. Recurrent Symptoms after Fundoplication with a Negative pH Study—Recurrent Reflux or Functional Heartburn? *J Gastrointest Surg*. 2009;13(1):54-60.
44. Hirano I, Richter J. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(3):668-85.
45. Johnson L, DeMeester T. Development of the 24-Hour Intraesophageal pH Monitoring Composite Scoring System. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8:52-8.

46. Kahrilas P, Quigley E. Clinical esophageal pH recording: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1982-96.
47. Lipsitz L, Goldberger A. Loss of 'complexity' and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA*. 1992;267(13):1806-9.
48. Ohashi K, Bleijenberg G. Decreased fractal correlation in diurnal physical activity in chronic fatigue syndrome. *Methods Inf Med*. 2004;43(1):26-9.
49. Vigo D, Castro M. Nonlinear analysis of heart rate variability in patients with eating disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2008;9(3):183-9.
50. Gardner J, Young W. The fractal nature of human gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(9):823-30.
51. Kessing B. Clinical Applications of Esophageal Impedance Monitoring and High-Resolution Manometry. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(3):197-205.

## Anexo 2. Clasificación de ROMA III de los trastornos funcionales digestivos

### A. Trastornos funcionales esofágicos

A1. Pirosis funcional

A2. Dolor esofágico funcional de origen supuesto esofágico

A3. Disfagia funcional

A4. Globus

### B. Trastornos funcionales gastroduodenales

B1. Dispepsia funcional

B1a. Síndrome de distres postprandial

B1b. Síndrome de dolor epigástrico

B2. Desordenes eruptivos

B2a. Aerofagia

B2b. Trastorno de eructos excesivo inespecífico

B3. Desordenes de náusea y vómito

B3a. Náusea crónica idiopática

B3b. Vómito funcional

B3c. Síndrome de vómito cíclico

B4. Síndrome de rumiación en adultos

### C. Trastornos intestinales

C1. Síndrome de intestino irritable

C2. Balonamiento funcional

C3. Constipación funcional

C4. Diarrea funcional

- C5. Trastorno funcional intestinal inespecifico
- D. Sindrome de dolor abdominal funcional
- E. Trstornos funcionales de la vesicular biliar y esfinter de Oddi (EO)
  - E1. Trastorno funcional vesicular
  - E2. Trastorno funcional del EO biliar
  - E3. Trastorno funcional del EO pancreatico
- F. Trastornos funcionales anorectales
  - F1. Incontinencia fecal funcional
  - F2. Dolor anorectal funcional
    - F2a. Proctalgía cronica
      - F2a1. Sindrome del elevador del ano
      - F2a2. Dolor anorectal funcional inespecifico
    - F2b. Proctalgia fugax
  - F3. Trastornos funcionales defecatorios
    - F3a. Defecacion disinergica
    - F3b. Propulsion defecatoria inespecifica
- G. Trastornos funcionales en neonatos y lactantes
  - G1. Regurgitacion del lactante
  - G2. Sindrome de rumiación del lactante
  - G3. Sindrome de vomito ciclico
  - G4. Colico del infante
  - G5. Diarrea funcional
  - G6. Disquexia del infante

G7. Constipación funcional

H. Trastornos funcionales en niños y adolescentes

H1. Vómito y aerofagia

H1a. Síndrome de rumiación del adolescente

H1b. Síndrome de vómito cíclico

H1c. Aerofagia

H2. Trastornos funcionales gastrointestinales relacionados al dolor

H2a. Dispepsia funcional

H2b. Síndrome de intestino irritable

H2c. Migraña abdominal

H2d. Dolor abdominal funcional de la infancia

H2d1. Síndrome de dolor abdominal funcional de la infancia

H3. Constipación e incontinencia

H3a. Constipación funcional

H3b. Incontinencia fecal no retentiva