



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad De Medicina
División de Estudios de Postgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional "La Raza"

TRABAJO DE TESIS:

“ASOCIACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO CON LOS TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS EN POBLACIÓN MEXICANA DE UN CENTRO TERCER NIVEL DE ATENCIÓN”.

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA

DR. FEDERICO ULISES VILLEGAS GARCÍA

ASESORES DE TESIS:

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS

DR. FAUSTO DANIEL GARCÍA GARCÍA

DR. CARLOS DEL REAL CALZADA



Ciudad de México, Febrero 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD, UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET, CENTRO MÉDICO
NACIONAL “LA RAZA”

Dr. Mauricio Castillo Barradas
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO EN
GASTROENTEROLOGÍA, UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR.
ANTONIO FRAGA MOURET, CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

Dr. Federico Ulises Villegas García
MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGÍA,
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. ANTONIO FRAGA MOURET,
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

No. de registro de protocolo: R-2018-3501-059

INDICE

CARATÚLA.....	1
AUTORIZACIÓN DE TESIS.....	2
ÍNDICE.....	3
RESUMEN.....	4.
SUMMARY.....	5.
ANTECEDENTES.....	6-8.
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9-10
RESULTADOS.....	11-22.
DISCUSIÓN.....	23-24.
CONCLUSIONES.....	25.
BIBLIOGRAFÍA.....	26-28.
ANEXOS.....	29- 33.

RESUMEN

Introducción: La ERGE se define como una condición que se desarrolla debida al movimiento retrógrado del contenido gástrico causando síntomas molestos o daño a la mucosa esofágica. La fisiopatología es multifactorial, y alteraciones de la UEG y la peristalsis esofágica han sido descritos. La manometría esofágica de alta resolución cataloga dichas alteraciones y ha sido sugerida como herramienta adyuvante en consensos recientes.

Material y Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal para determinar si existe relación entre la gravedad de los síntomas, hallazgos endoscópicos y exposición al reflujo con los trastornos motores esofágicos en pacientes con ERGE probada del C.M.N La Raza en el periodo comprendido de Marzo a Mayo de 2018, aplicando en ellos un análisis de regresión logística binaria.

Resultados: Se evaluaron 34 pacientes de las cuales el 67% fueron mujeres, la edad promedio fue de 53 años, por cuestionarios de asociación de síntomas de ERGE y disfagia no fueron significativos, el trastorno motor esofágico que predominó fue la motilidad esofágica inefectiva en un 58% y de estos 47% no contaron con reserva peristáltica a una mayor severidad de esofagitis y a DCI bajas.

Conclusión: No se encontró relación entre la gravedad de síntomas, asociación endoscópica y exposición patología al ácido de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con los trastornos motores esofágicos. Menor presencia de esofagitis erosiva respecto a la no erosiva, pero si mayor severidad endoscópica en pacientes sin reserva peristáltica.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, gravedad, trastornos motores esofágicos.

SUMMARY

Introduction: GERD it's define as a condition that developes secondary at the retrograde movement of the gastric content which causes annoying syntomps or the injury of the mucosal esophageal wall. The phatophysiology is diverse and alterations in the EGJ and esophageal body peristalsis has been described. The high-resolution manometry classifies those alterations, and has been proposed as an adyuvant tool in recent consensus.

Material and Methods: A prospective, cross-sectional and descriptive study was performed to determine if there is a relationship between the seriousness of the symptoms, endoscopic findings and reflux exposure with the esophageal motor disorders in GERD proven patients in C.M.N "La Raza" in a time period between March to May 2018, applying them a binary logistic regression analysis.

Results: Thirty-four patients were evaluated, of which 67% were women, with a mean age of 53 years, by questionnaires of GERD and dysphagia, non were significant, the most dominant esophageal motor disorder was ineffective esophageal motility in a 58% of which 47% had no peristaltic reserve and a greater severity in esophagitis and low DCI.

Conclusions: There wasn't a relationship between the seriousness of the symptoms, endoscopic findings or pathological acid exposure of gastroesophageal reflux disease with esophageal motor disorders. But there was a greater presence of erosive esophagitis in patients lacking peristaltic reserve.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, esophageal motility disorders, seriousness.

ANTECEDENTES:

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como una condición que se desarrolla debido al movimiento retrógrado del contenido gástrico y que causa síntomas molestos o daño a la mucosa esofágica ⁽¹⁾. Su prevalencia oscila entre el 8 y 33% de la población mundial e involucra todas las edades y géneros ⁽²⁾. En México se estima una prevalencia alta y de acuerdo con los resultados obtenidos de una encuesta nacional en población abierta (SIGAME) ⁽³⁾ se encontró que el 12.1% padece síntomas de pirosis o regurgitación una vez por semana, 1.2% que lo presentan todos los días y un 49.1% lo presentan al menos 1 vez al mes.

En el contexto fisiopatológico, se considera una enfermedad multifactorial, siendo uno de los principales mecanismos y determinantes, en especial sobre la lesión mucosa, los defectos anatómicos y/o fisiológicos de la unión esofagogástrica (UEG) como la presencia de hernia hiatal, hipotensión del esfínter esofágico inferior (EEI) y el aumento en la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI; así como alteraciones en la peristalsis esofágica. ⁽⁴⁾

En Italia, un estudio realizado por Michelle Grande y cols. donde se estudió pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo y no erosivo o y su correlación con síntomas y alteraciones en la motilidad esofágica mediante manometría convencional, se documentó dismotilidad esofágica hasta en el 70% de los pacientes, pero sin diferencia significativa al comparar ambos grupos ⁽⁵⁾.

En un estudio realizado en Turquía, por Mertem Ergul y cols. donde se evaluó la asociación entre motilidad esofágica inefectiva, definida por manometría convencional, y enfermedad por reflujo gastroesofágico en pacientes con síntomas de reflujo, se encontró que el 16% de pacientes con diagnóstico confirmado mediante pH-metría de 24h y endoscopia presentaban dicho trastorno motor y solo el 3% de pacientes con reflujo fisiológico, con lo que se concluyó que existe una clara asociación entre la motilidad esofágica inefectiva y la ERGE. ⁽⁶⁾

En estudios recientes se ha encontrado que en un 50% de los casos no existe alteración de la motilidad esofágica en pacientes con ERGE, sin embargo se han descrito trastornos motores esofágicos, definidos de acuerdo a la Clasificación de Chicago v. 3.0 ⁽⁷⁾, siendo el más común la motilidad esofágica inefectiva, que se define como la presencia de una integral de contractilidad distal (DCI) menor a 450 mm/Hg en al menos el 50% de 10 degluciones, sin embargo otros trastornos motores descritos son la peristalsis fragmentada definida como la presencia de contracciones fragmentadas con una ruptura mayor a 5 cm y un DCI > 450 mmHg.s.cm en al menos el 50% de las degluciones o ausencia de contractilidad esofágica en el que existe en las 10 degluciones un DCI menor a 100 mm/Hg.s.cm, en donde el principal mecanismo fisiopatológico relacionado entre estas es el retardo del aclaramiento esofágico y se asocia a mayor tiempo de exposición al ácido, mayor severidad de la esofagitis a nivel endoscópico y mayor traducción de síntomas.⁽⁸⁾

En años recientes se han descrito maniobras provocativas esofágicas para evidenciar reserva de contracción del cuerpo esofágico, una de ellas conocida como degluciones rápidas múltiples, consiste en la administración de 5 tragos de 2 ml cada uno con un intervalo menor a 4 segundos, al realizar esta prueba, la intención es generar una contracción esofágica más vigorosa que el promedio de las 10 degluciones únicas realizadas durante la manometría esofágica. En Estados Unidos, un estudio realizado por Anisa Shaker y cols⁽⁹⁾, se encontró que la falta de reserva de contracción peristáltica estaba asociada con disfagia tardía en pacientes que se sometieron a cirugía antireflujo. En otro estudio realizado en China, por Yan Wong Min y cols.⁽¹⁰⁾, de forma similar se concluyó que pacientes con peristalsis esofágica ineficaz con prueba de deglución de tragos múltiples anormal, cuentan con un mayor riesgo de una movilización inefectiva del bolo y exposición prolongada patológica al bolo concluyendo que presentan alto riesgo para presentar disfagia tras una cirugía antirreflujo y por ende afectar su calidad de vida.

Dichas recomendaciones se establecen en los consensos recientes de Porto de 2017 y Lyon de 2018 se establece en este primero que pacientes que presentan

síntomas compatibles con enfermedad por reflujo gastroesofágico e incompleta respuesta a inhibidores de bomba de protones, la realización de monitoreo ambulatorio de exposición al reflujo es de utilidad para evaluar los diferentes fenotipos del ERGE y así poder guiar el tratamiento en especial en pacientes con presencia de refractariedad a inhibidores de bomba de protones.⁽¹¹⁾ Respecto al consenso de Lyon, la importancia que este remarca en clasificar a los pacientes de acuerdo a la severidad de los síntomas con hallazgos motores en manometría esofágica de alta resolución, medición de impedancia basal, monitoreo con pH-impedancia , cuando la exposición al reflujo es inconclusa y determinar sus diversos mecanismos del reflujo, efecto del aclaramiento esofágico y la fisiopatología de la unión esofagogastrica.⁽¹²⁾

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal en el servicio de motilidad gastrointestinal correspondiente al área de endoscopia del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del C.M.N La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en pacientes referidos de los diferentes Hospitales Generales de Zona o de esta unidad para realización de manometría esofágica de alta resolución y pH-metría con impedancia de 24 horas, en el periodo comprendido entre Marzo a Mayo de 2018.

Previo consentimiento informado se evaluaron pacientes mayores de 16 años de edad, de cualquier sexo, que contaban con un estudio de endoscopia no mayor a 1 año de antigüedad, realizándose de forma simultánea 2 cuestionarios tipo GERD-Q para la evaluación de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico considerándose significativo un puntaje igual o mayor a 8 puntos y EAT-10 para la evaluación de la disfagia siendo positivo igual o mayor a 3 puntos. Se realizó manometría esofágica de alta resolución a todos los pacientes, la cual consistía en la administración de 10 tragos de 5 cc de agua, de forma consecutiva en posición supina y se clasificaron los trastornos motores esofágicos acorde a la Clasificación de Chicago v. 3.0. Aquellos pacientes que presentaban como trastorno motor, motilidad esofágica ineficaz, peristalsis fragmentada o ausencia de contractilidad fueron sometidos a maniobra provocativa esofágica con tragos rápidos múltiples (5 degluciones de 2 cc con intervalo menor de 4 segundos) para valorar presencia de reserva peristáltica. Se evaluaron también a los pacientes en base a sus hallazgos endoscópicos compatibles con enfermedad por reflujo gastroesofágico acorde a la Clasificación de Los Ángeles tipo C y D y en aquellos con grado A y B así como estudio endoscópico normal se sometieron a realización de pH-metría con impedancia ambulatoria de 24 horas para evaluar exposición patológica al reflujo (considerándose positiva una exposición mayor a 6%, un índice de síntomas positivo > 50% y/o una probabilidad de asociación de síntomas mayor al 95%). Se

excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de acalasia de cualquier tipo, evidencia endoscópica de varices esofágicas o fúndicas, pacientes que habían ingerido por comorbilidad nitratos, calcio-antagonistas o procinéticos con menos de 48 horas de uso, pacientes que se les realizó solo manometría convencional, pacientes sin realización de cuestionarios GERD-Q para enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo y cuestionario EAT-10 para evaluación de disfagia.

Se utilizó estadística descriptiva, se expresó en media \pm desviación estándar las variables cuantitativas. Se analizó mediante tablas de contingencia, prueba exacta de Fisher para variables cualitativas o prueba t de student para variables cuantitativas. La significancia estadística se consideró con los valores de $p < 0.05$ a un intervalo de confianza del 95% (IC 95).

El análisis estadístico se realizó con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS v 20.0).

RESULTADOS:

Se evaluaron un total de 103 pacientes, 69 fueron excluidos, 1 presentaba varices esofágicas, 5 no contestaron los cuestionarios GERD-Q e EAT-10, 1 por diagnóstico de acalasia y 62 pacientes al no ser diagnosticados con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se incluyeron en total 34 pacientes, 23 eran mujeres (67%) y 11 fueron hombres (32.4%) con una edad promedio de 53 años (± 11.43). El 79% presentaron disfagia y 56% síntomas típicos de reflujo. Respecto a las características identificadas en la manometría de alta resolución, la unión esofagogástrica (UEG) que predominó fue la tipo I en el 79% de los pacientes, la integral de contractilidad distal promedio fue de 319.27 mmHg.cm.s (± 122.61) y la presión basal promedio de la UEG fue de 12.43 mmHg (± 4.64). Con respecto a los trastornos motores esofágicos, el más frecuentemente encontrado fue la motilidad esofágica ineficaz (58.8%), seguida de motilidad esofágica Normal (29.4%) y ausencia de contractilidad (11.8%). No se encontró algún paciente con peristalsis fragmentada o trastorno motor esofágico hipercotrácil. No se observó reserva peristáltica en 16 pacientes (47.1%). Respecto a los hallazgos endoscópicos la Esofagitis grado C, Esofagitis grado D, Estenosis esofágica péptica y Esófago de Barrett se presentaron en el 55% de los pacientes (Tabla 1).

Respecto a la pH-metría con impedancia ambulatoria de 24 horas, 11 pacientes presentaron un estudio positivo, los 7 de endoscopia normal y 4 con esofagitis Grado B.

Tabla 1. Análisis descriptivo general de las variables incluidas en el estudio.

VARIABLES	TOTAL 34 (100%)
Edad	53.88 (± 11.43)*
Sexo	
Femenino	23 (67.6)
Masculino	11 (32.4)
UEG	
Tipo I	27 (79.4)
Tipo II	5 (14.7)
Tipo III	2 (5.9)
DCI	319.27 (± 122.61)*
Presión basal de la UEG	12.43 (± 4.64)*
Ausencia de contractilidad esofágica	4 (11.8)
Motilidad esofágica ineficaz	20 (58.8)
Motilidad esofágica normal	16 (47.1)**
EAT-10	
Negativo	7 (20.6)
Disfagia	7 (20.6)
Disfagia severa	20 (58.8)
GERD-Q	
Negativo	15 (44.1)
Síntomas con bajo impacto	13 (38.2)
Síntomas con alto impacto	6 (17.6)
Lesión endoscópica	
Normal	7 (20.6)
Esofagitis A + B	8 (23.5)
Esofagitis C + D + Esófago de	19 (55.9)
Barrett +	
Estenosis esofágica	

Tabla 2. Características demográficas de los trastornos motores esofágicos.

	Ausencia de contractilidad esofágica (N=4)	Motilidad esofágica ineficaz (N=20)	Ausencia de reserva peristáltica (N=16)
Edad	53 (\pm 3.46)*	53 (\pm 12.23)*	53.8 (\pm 11.43)*
Sexo			
Femenino	3 (66.7%)	12 (60.0%)	11 (68.8%)
Masculino	1 (25.0%)	8 (40.0%)	5 (31.2%)

*Media \pm desviación estándar.

Se encontró una mayor frecuencia de mujeres portadoras de ausencia de contractilidad esofágica, motilidad esofágica ineficaz y ausencia de reserva peristáltica (66.7%, 60.0% y 68.8%, respectivamente). (Tabla 2).

Tabla 3. Factores asociados con sintomatología causada por reflujo gastroesofágico.

VARIABLES	Pacientes		OR (IC)	P*
	Pacientes sin disfagia (EAT-10 <3)	Pacientes con disfagia (EAT-10 \geq 3)		
Edad	55.71 (\pm 12.0)**	52.0 (\pm 13.0)**	-	0.50 †
Sexo femenino				
Sí	1	22	26.4 (2.5-271.0)	0.002
No	6	5		
UEG				
Tipo I	6	21	-	0.754

Tipo II	1	4		
Tipo III	0	2		
DCI	543.67 (\pm 671.7)	818.3 (\pm 679.1)	-	0.385 †
Presión basal de la UEG	12.1 (\pm 1.86)	12.4 (\pm 4.5)	-	0.875 †
Ausencia de contractilidad				
Sí	1	3	-	0.622
No	6	24		
Motilidad esofágica ineficaz				
Sí	6	14	-	0.115
No	1	13		
Ausencia de reserva peristáltica				
Sí	4	12	-	0.343
No	2	2		
	Pacientes sin síntomas que impacten (GERD-Q <8)	Pacientes con síntomas que impactan (GERD-Q ≥8)	OR (IC)	P*
Edad	55.4 (\pm 13.3)**	50.6 (\pm 12.1)**	-	0.279 †
Sexo femenino				
Sí	9	14	-	0.316
No	6	5		
UEG				
Tipo I	11	16	-	0.260
Tipo II	2	3		

Tipo III	2	0		
DCI	915.3 (\pm 755.0)	636.5 (\pm 598.0)	-	0.277 †
Presión basal de la UEG	13.8 (\pm 4.4)	10.4 (\pm 2.7)	1.55 (1.2-6.0)	0.015 †
Ausencia de contractilidad				
Sí	2	2	-	0.603
No	13	17		
Motilidad esofágica ineficaz				
Sí	9	11	-	0.590
No	6	8		
Ausencia de reserva peristáltica				
Sí	6	10	-	0.217
No	3	1		

*Prueba exacta de Fisher

** Media \pm desviación estándar

† Prueba t de student

Pacientes del sexo femenino contaron con 26.4 veces más riesgo de presentar disfagia (OR 26.4, IC 2.5-271.0, p 0.002); de igual forma se encontró que las pacientes femeninas cuentan con 7.55 veces más riesgo (OR 7.55, IC 1.49-38.2, p 0.013) de presentar disfagia severa (EAT-10 \geq 9). La sintomatología positiva típica a reflujo (GERD-Q \geq 8) únicamente se encontró asociado la menor presión basal de la UEG (10.4, \pm 2.7, OR 1.55, p 0.015) (Tabla 3).

Tabla 4. Factores asociados con lesiones endoscópicas.

VARIABLES	Esofagitis		OR (IC)	P*
	Esofagitis A+B	C+D+Barrett+Estenosis		

Edad	49.4 (\pm 16.4)**	53.63 (\pm 11.8)**	-	0.446 †
Sexo femenino				
Sí	7	16	0.696 (0.531- 0.912)	0.046
No	0	11		
UEG				
Tipo I	7	20	-	0.319
Tipo II	0	5		
Tipo III	0	2		
DCI	936.3 (\pm 908.3)	715.8 (\pm 618.1)	-	0.486 †
Presión basal de la UEG	13.5 (\pm 5.4)	12.0 (\pm 3.7)	-	0.389 †
Ausencia de contractilidad				
Sí	1	3	-	0.622
No	6	24		
Motilidad esofágica ineficaz				
Sí	3	17	-	0.295
No	4	10		
Ausencia de reserva peristáltica				
Sí	3	13	-	0.491
No	0	4		

*Prueba exacta de Fisher

** Media \pm desviación estándar

† Prueba t de student

Con respecto a las lesiones esofágicas determinadas por endoscopia, únicamente se encontró asociación con el género femenino, el cual resultó ser un factor protector para presentar ERGE, probablemente asociado al tamaño de la muestra la cual predominó en este género. (OR 0.696, IC 0.531-0.912, p 0.046) (Tabla 4).

Tabla 5. Factores asociados con Esofagitis C.

VARIABLES	Ausencia de esofagitis C	Presencia de esofagitis C	OR (IC)	P*
Edad	53.8 (± 46.4)**	46.4 (± 11.7)**	-	0.232 †
Sexo femenino				
Sí	20	3	-	0.529
No	9	2		
UEG				
Tipo I	25	2	0.107 (0.13-0.85)	0.048
Tipo II	4	3		
DCI	836.5 (± 715.4)	401.0 (± 225.7)	3.17 (1.09- 67.0)	0.023 †
Presión basal de la UEG	12.5 (± 4.3)	11.4 (± 2.1)	-	0.576 †
Ausencia de contractilidad				
Sí	4	0	-	0.512
No	25	5		
Motilidad esofágica ineficaz				
Sí	16	4	-	0.299
No	13	1		
Ausencia de reserva peristáltica				

Sí	12	4	-	0.376
No	4	0		

*Prueba exacta de Fisher

** Media \pm desviación estándar

‡ Prueba t de student

En un subanálisis realizado con la finalidad de encontrar variables asociadas con presencia de Esofagitis C, se encontró que la presencia de un UEG tipo I representó un factor protector para no desarrollar dicha lesión endoscópica (OR 0.107, IC 0.13-0.85, p 0.048), mientras que por el contrario, un menor valor de DCI representó un riesgo de 3.17 veces de presentar Esofagitis C, lo cual resultó ser estadísticamente significativo (media de 401.0 ± 225.7 , OR 3.17, IC 1.09-67.0, p 0.023). (Tabla 5).

Tabla 6. Factores asociados con Esofagitis D.

VARIABLES	Ausencia de esofagitis D	Presencia de esofagitis D	OR (IC)	P*
Edad	54.3 (± 12.6)**	41.2 (± 6.8)**	0.990 (0.18-0.99)	0.019
Sexo femenino				
Sí	21	2	-	0.389
No	9	2		
UEG				
Tipo I	25	2	-	0.162
Tipo II	4	1		
Tipo III	1	1		
DCI	711.6 (± 662.5)	1073 (± 769.5)	-	0.329 †
Presión basal de la UEG	12.6 (± 4.1)	10.1 (± 3.27)	-	0.428 †
Ausencia de contractilidad				
Sí	4	0	-	0.591
No	26	4		
Motilidad esofágica ineficaz				
Sí	18	2	-	0.551
No	12	2		
Ausencia de reserva peristáltica				
Sí	16	0	2.0 (1.7- 5.3)	0.032
No	2	2		

*Prueba exacta de Fisher

** Media \pm desviación estándar

‡ Prueba t de student

Al analizar aquellas variables asociadas con presencia de Esofagitis D, se encontró que una menor edad representa un factor protector estadísticamente significativo para desarrollar dicha lesión (media 41.2 ± 6.8 , OR 0.99, IC 0.18-0.99, p 0.019); por el contrario, el carecer de reserva peristáltica representa un factor de riesgo estadísticamente significativo que incrementa dos veces el riesgo de presentar Esofagitis grado D (OR 2.0, IC 1.7-5.3, p 0.032. No se encontró asociación significativa con lesión grado D al momento de analizar el resto de las variables. De igual forma se analizó la presencia de Esófago de Barrett y estenosis esofágica con las variables independientes, sin encontrar alguna asociación estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

Tabla 7. Factores asociados con duración a exposición al ácido.

VARIABLES	Exposición	Exposición	OR (IC)	P*
	al ácido <6%	al ácido ≥6%		
Edad	48.8 (± 13.4)**	53.7 (± 12.6)**	-	0.371
Sexo femenino				
Sí	5	18	-	0.596
No	2	9		
UEG				
Tipo I	6	21	-	0.754
Tipo II	1	4		
Tipo III	0	2		
DCI	836.2 (± 712.6)	402.6 (± 275.8)	2.40 (1.4- 83.5)	0.036 †
Presión basal de la UEG	11.85 (± 4.5)	12.4 (± 4.0)	-	0.719 †
Ausencia de contractilidad				
Sí	1	3	-	0.622
No	6	24		
Motilidad esofágica ineficaz				
Sí	6	14	-	0.115
No	1	13		
Ausencia de reserva peristáltica				
Sí	6	10	-	0.207
No	0	4		

*Prueba exacta de Fisher

** Media ± desviación estándar

† Prueba t de student

Por último, se determinó la asociación entre las variables independientes con la presencia de exposición al ácido >6%, encontrando que únicamente un menor DCI incrementó hasta 2.4 veces el riesgo de mayor exposición al ácido de manera estadísticamente significativa (OR 2.40, IC 1.4-83.5, p 0.036).

DISCUSIÓN:

Este estudio examinó la asociación que existe entre la gravedad de los síntomas, hallazgos endoscópicos y exposición patológica al ácido en un periodo de 24 horas, en relación a la presencia de trastornos esofágicos motores. En nuestro estudio se incluyeron cuestionarios validados para síntomas por reflujo gastroesofágico y disfagia, de los cuales ninguno de estos tuvo asociación estadísticamente significativa con la presencia de trastorno motor esofágico.

Nuestro análisis comento que no existió asociación significativa entre la presencia de peristalsis esofágica inefectiva con la gravedad de los síntomas, hallazgos endoscópicos y exposición patológica al reflujo en 24 horas, siendo esta concordante a lo que se comenta la literatura.⁽¹⁷⁾ Estas anomalías están en relación al aclaramiento inefectivo del contenido ácido proveniente de la cámara gástrica, mayor contacto de exposición del ácido con la mucosa esofágica, vigor alterado de la contracción esofágica que en nuestro estudio destacó también estar disminuida, así como la presión basal de la unión esofagogástrica ⁽¹⁷⁾. Por otra parte se demostró que la presencia de peristalsis inefectiva, que en la literatura se menciona que es el trastorno motor esofágico más frecuente en un 20-50% de los casos de pacientes con ERGE⁽¹⁸⁾, demostró en el estudio aumentar hasta 2 veces más el riesgo de presentar porcentaje de exposición patológica al ácido en un periodo de 24 horas, que es concordante con estudios previos que mencionan que favorece que el reflujo regurgitado pueda llegar a niveles mucho más altos de lo esperado⁽¹⁸⁾, genera especial atención que aquellos pacientes con DCI (integral de contractilidad distal) disminuida tuvieron mayor severidad endoscópica tipo Esofagitis grado C y otro factor que se vio asociado fue la ausencia de reserva peristáltica que también se encontró en relación con la esofagitis grado D, lo cual puede ser un punto importante en nuestro estudio. Por otra parte, lo que fue relevante en nuestro estudio fue que existió una asociación estadísticamente significativa con respecto al sexo femenino hecho debido probablemente a que el 60% de los pacientes que se integraron en el estudio, pertenecen a este género.

Se conto, con ciertas limitaciones, la primera la muestra se redujo significativamente al evaluar los criterios de inclusión y exclusión en los pacientes, quedando una muestra pequeña, por lo que consideramos necesario ampliar en estudios posteriores, la cantidad de pacientes a estudiar para poder tener mayor certeza entre la falta o presencia de asociación con el objetivo buscado. Otra de las limitaciones de nuestro estudio, es que no se pudieron todos los trastornos motores esofágicos englobados en la Clasificación de Chicago v.3.0, como por ejemplo peristalsis fragmentada o esófago hipercontráctil y la última limitación es que no pudo realizarse una comparación de pacientes pre y post-tratamiento con inhibidores de bomba de protones, para verificar si las alteraciones motores esofágicas encontradas en el estudio persistían incluyendo la exposición patológica al ácido o mejoraban en rangos no ácidos que descartarían que la motilidad esofágica fuera la causal de esta exposición patológica, lo cual sería de mucha utilidad. Entre los puntos fuertes de nuestro estudio, destaca que se evaluó, la integridad de la contractilidad distal, la presión basal de la unión esofagogástrica, que resulto tener relación con esofagitis por endoscopia, también se encontró durante este estudio el hallazgo de factores protectores como el tipo de unión esofagogástrica siendo la tipo I o normal, la que más se encontró, destaca la valoración de la evidencia o ausencia de reserva peristáltica, el cual se ha comprobado que también se relaciona con un mayor de tiempo de exposición patológica al ácido en 24 horas y que contrario a lo mencionado a la literatura que traduce un mayor riesgo de disfagia postquirúrgica, en nuestro estudio esta no fue evidenciada por cuestionario y fue la severidad endoscópica el dato principal encontrado, por lo que sugiere realizar más estudios similares para tomar en cuenta este dato.⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONES:

- En el presente estudio no existe asociación entre la gravedad de síntomas, asociación endoscópica y exposición patología al ácido en 24 horas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con los trastornos motores esofágicos.
- No se encontró menor presencia de esofagitis erosiva con respecto a la no erosiva en pacientes con ausencia de reserva peristáltica tras la maniobra provocativa de tragos rápidos múltiples.
- Existe mayor severidad de esofagitis endoscópica en pacientes con ausencia de reserva peristáltica.

BIBLIOGRAFÍA:

(1) The Montreal definition and classification of Gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus, *The American Journal of Gastroenterol* 101, 2007

(2) Shaheen NJ, Hansen RA, Morgan DR, et al. The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2128–38.

(3) Huerta-Iga, F. Remes-Troche JM 1. Síntomas gastrointestinales en México. Un estudio epidemiológico SIGAME. ASECOM Editorial, S.A. de C.V. 2015. p. 29-42.

(3) Su Jin Hong, Bong Min Ko, In Seop Jung, Relevance of ineffective esophageal motility and hiperactive acid sensitization in patients with gastroesophageal reflux *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 22(2007) 1662-1665.

(4). Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJ. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27:401–14.

(5) , Michele Grande, Pieperaolo Sileri, Grazia Maria Attina, Nonerosive gastroesophageal reflux disease and mild degree of esophagitis: Comparison of symptoms, endoscopic, manometric and pH-metric patterns, *World Journal of Surgical Oncology* 2012, 10:84.

(6). Meltem Ergun, Ibrahim Dogan, Selahattin Unal, Ineffective esophageal motility and gastroesophageal reflux disease: A close relationship? Department of Gastroenterology Turkey, Ankara Hospital, *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 2011.

(7) Mayank Jain, Melpakkarm Srinivas, Piyush Bawane, Does the Chicago classification address symptom correlation with high-resolution esophageal manometry? *Hepato-Gastroenterol* 2017;7(2) 122-125.

(8) The Chicago Classification of Esophageal Motility Disorders v 3.0, International High-Resolution Manometry Working group, Neurogastroenterol Motil 2015 February; 27(2): 160-174.

(9) Anisa Shaker MD, Nathaniel Stoikes MD, Jesse Drapekin; Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve, Am J Gastroenterology 2013 November; 108(11): 1706-1712.

(10) Yang Won Min, Inseub Shin, Multiple rapid swallow maneuver enhances the clinical utility of high-resolution manometry in patients showing ineffective esophageal motility, 2015, Volume 94.

(11) S. Roman, C.P Gyawali, E. Savarino, Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group, the GERD consensus group, 2017, Riley.

(12) C Prakash Gyawali, Peter J Kahrilas, Edoardo Savarino, Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus, et al. Gut 2018;0:1–12.

(13) R. Contreras Omaña, O. Sánchez-Reyes y E-Ángeles-Granados Comparación de los cuestionarios Carlsson-Dent y GERD-Q para detección de síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico en población general, Revista de Gastroenterología de México. 2017;82(1):19-25.

(14) Validity and Reliability of the Eating Assessment Tool(EAT-10), Research Gate, 2008.

(15) Irene Martinucci, Nicola de Bartoli, Maria Giacchino, Esophageal motility abnormalities in gastroesophageal reflux disease, World J Gastrointest Pharmacol Ther 2014 May 6; 5(2) 86-96.

16) Angela Falcao, Ary Nasi, Jeovana Brandao, Rubens Sallum, What is the real impairment on esophageal motility in patients with gastroesophageal reflux disease? *Arq Gastroenterol* v.50 abr/Jun 2013 Págs: 111-116.

17) Shingo Kasamatsu, Tomoaki Matsumura, Yuki Ohta, The effect of ineffective esophageal motility on Gastroesophageal reflux disease, *Digestion* 2017;95:221–228.

18) Mojgan Foroutan, Hadi Mohammad Doust, Behzad Jodeiri, Relevance of ineffective esophageal motility with erosive and nonerosive gastroesophageal reflux disease, *Indian J Gastroenterol* 2008 Mar-Apr; 27:58-61.

19) Y.J.Choi, M.I Park, S.j Park, Relationship between multiple water swallows and gastroesophageal reflux in patients with normal esophageal motility, *Diseases of the Esophagus* (2015) 28, 520–52

20) Emmanuel Chrysos, MD, George Prokopakis, MD; Elias Athasanakis, MD, Factors affecting esophageal motility in gastroesophageal reflux disease, *Arch Surg/Vol.* 138 Mar 2003.

21) Kyung Yup Kim, Gwang Ha Kim, Dong Uk Kim, Dong Uk Kim, Is ineffective esophageal motility associated with gastroesopharyngeal reflux disease? *World Gastroenterol* 2008 October 21; 14(39): 6030-6035.

ANEXOS:

Tabla 2. Clasificación de Chicago para trastornos de la motilidad esofágica versión 3.0⁸

Acalasia y obstrucción al flujo de UGE	Criterio
• Acalasia tipo I (acalasia clásica)	Mediana de <i>IRP</i> elevada (> 15 mmHg), 100% peristalsis fallida (<i>DCI</i> < 100 mmHg·s·cm) Contracciones prematuras con <i>DCI</i> menor que 450 mmHg/s·cm se consideran peristalsis fallida
• Acalasia tipo II (con compresión esofágica)	Mediana de <i>IRP</i> elevada (> 15 mmHg), 100% peristalsis fallida, presurización panesofágica mayor o igual al 20% de las degluciones
• Acalasia tipo III (acalasia espástica)	Mediana de <i>IRP</i> elevada (> 15 mmHg), peristalsis anormal, contracciones prematuras (espásticas) con <i>DCI</i> > 450 mmHg/s·cm con mayor o igual al 20% de las degluciones
• Obstrucción flujo de salida de UGE	Mediana de <i>IRP</i> elevada (> 15 mmHg). Evidencia suficiente de peristalsis de tal manera que no se cumplen los criterios para acalasia tipo I-III
• Desórdenes mayores de la peristalsis	No encontrados en sujetos normales
• Contractilidad ausente	Mediana de <i>IRP</i> normal, peristalsis fallida 100%. Se debe considerar acalasia cuando los valores de <i>IRP</i> sean limítrofes y cuando haya evidencia de presurización esofágica. Contracciones prematuras con valores de <i>DCI</i> menos de 450 mmHg·s·cm tienen criterios de peristalsis fallida
• Esófago hipercontráctil (Jackhammer)	Al menos dos degluciones con <i>DCI</i> > 8.000 mmHg/s·cm. Hipercontractilidad puede implicar o incluso ser localizado en <i>LES</i>
• Desórdenes menores de la peristalsis	Caracterizados por vigor de la contractilidad y patrón de contracción
• Motilidad esofágica inefectiva (IEM)	Mayor o igual a 50% de degluciones inefectivas. Degluciones ineficaces pueden ser fallidas o débiles (<i>DCI</i> < 450 mmHg·s·cm). Evaluación de degluciones múltiples repetitivas puede ser útil para determinar la reserva peristáltica
• Peristalsis fragmentada	Mayor o igual a 50% de contracciones fragmentadas con <i>DCI</i> > 450 mmHg·s·cm
• Motilidad esofágica normal	Sin criterios para ninguna de las clasificaciones previas

Gerd Q

Cuestionario para pacientes con síntomas gastrointestinales superiores

Importante: Para contestar este cuestionario piense únicamente en los 7 últimos días (1 semana) y conteste a cada pregunta marcando una casilla por fila.

	Nunca	1 día	De 2 a 3 días	Entre 4 y 7 días
1. ¿En la última semana cuántos días ha tenido sensación de quemazón o ardor en el pecho?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿En la última semana cuántos días ha notado que el contenido del estómago le ha subido a la garganta o a la boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿En la última semana cuántos días ha sentido dolor en la boca del estómago?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿En la última semana cuántos días ha tenido náuseas o ganas de vomitar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿En la última semana cuántas noches ha tenido problemas para dormir bien a causa de tener ardores o por notar que el contenido del estómago le suba a la garganta o a la boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ¿En la última semana cuántos días ha tomado alguna medicación, por tener ardor o por notar que el contenido del estómago le sube a la garganta o a la boca, aparte de la que le recetó el médico (Como Almax, sales de Frutas o digestivo Rennie)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 1 Cuestionario GERD-Q versión español.

Fuente: Pérez-Alonso et al.¹³.

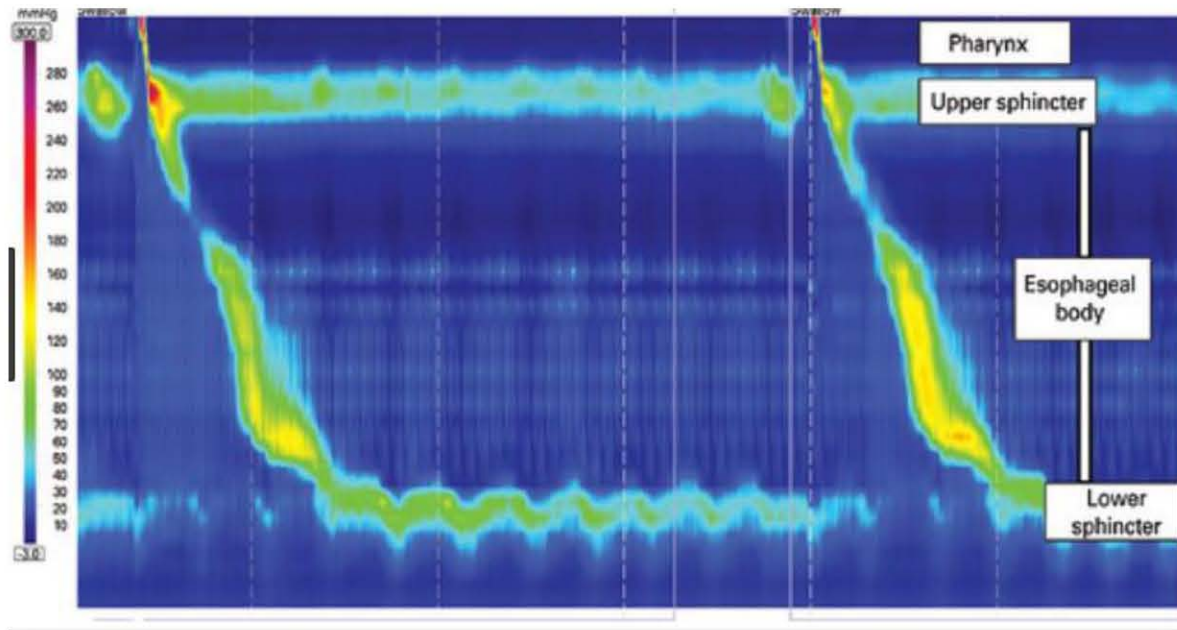


Table 2 HRM parameters in patients with IEM with and without abnormal esophageal acid exposure

HRM parameters	Normal pH <i>N</i> = 19	Abnormal pH <i>N</i> = 27	<i>P</i> -value
Mean LESP ± SEM (range)	21.7 ± 3.0 (3.4–62 mmHg)	21.8 ± 2.1 (5.8–43 mmHg)	NS
Mean residual LESP (range)	8.5 ± 0.7 (0–14.9 mmHg)	9.4 ± 0.5 (4.2–15 mmHg)	NS
Hiatal hernia (manometric)	12%, mean length: 1.5 cm	22%, mean length: 2.5 cm	NS
Mean DCI ± SEM (range)	284 ± 38 (10–446)	306 ± 28 (107–447)	NS
% Fragmented peristalsis (mean ± SEM)	48 ± 5	43 ± 5	NS

DCI, distal contractile integral; HRM, high-resolution manometry; IEM, ineffective esophageal motility; LESP, lower esophageal sphincter; SEM, scanning electron microscope.

INSTRUMENTO

FECHA

APELLIDOS

NOMBRE

SEXO

EDAD

OBJETIVO

El EAT-10 le ayuda a conocer su dificultad para tragar.
Puede ser importante que hable con su médico sobre las opciones de tratamiento para sus síntomas.

A. INSTRUCCIONES

Responda cada pregunta escribiendo en el recuadro el número de puntos.
¿Hasta que punto usted percibe los siguientes problemas?

1 Mi problema para tragar me ha llevado a perder peso

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

6 Tragar es doloroso

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

2 Mi problema para tragar interfiere con mi capacidad para comer fuera de casa

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

7 El placer de comer se ve afectado por mi problema para tragar

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

3 Tragar líquidos me supone un esfuerzo extra

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

8 Cuando trago, la comida se pega en mi garganta

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

4 Tragar sólidos me supone un esfuerzo extra

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

9 Toso cuando como

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

5 Tragar pastillas me supone un esfuerzo extra

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

10 Tragar es estresante

0 – ningún problema

1

2

3

4 – es un problema serio

A. PUNTUACIÓN

Sume el número de puntos y escriba la puntuación total en los recuadros.
Puntuación total (máximo 40 puntos)

Carta de consentimiento informado:



**Instituto Mexicano Del Seguro Social
Unidad De Educación, Investigación
Y Políticas De Salud
Coordinación De Investigación En Salud
Carta De Consentimiento Informado**

(Adultos)

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación

Nombre del estudio:

“ASOCIACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO CON LOS TRASTORNOS MOTORES ESOFÁGICOS EN POBLACIÓN MEXICANA DE UN CENTRO TERCER NIVEL DE ATENCIÓN.

Lugar y fecha:

Ciudad de México. A de 2018.

Número de registro:

Justificación y objetivo del estudio:

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una enfermedad de muchas causas, entre estas están los mecanismos que alteran la movilidad de su esófago, ya que se ha encontrado que estos se correlacionan con una mayor severidad de sus síntomas, hallazgos endoscópicos o exposición patológica al ácido de su estómago en estudios de Phmetría-impedancia. La intención de este estudio es describir y documentar dichos hallazgos en nuestra unidad de atención médica, así como confirmar que usted padezca enfermedad por reflujo gastroesofágico y en caso de que se pretenda operar no sea un tratamiento que termine empeorando potencialmente sus síntomas o elegir adecuadamente el tipo de tratamiento para usted.

Objetivo: Conocer la severidad de su enfermedad por reflujo gastroesofágico respecto a síntomas, hallazgos en su endoscopia y porcentaje de acidez gástrica que usted presenta en 24 horas, para medición de exposición a la acidez en 24 horas y así corroborar que efectivamente usted padezca la enfermedad y ofrecer en el caso de que existan otros diagnósticos un mejor tratamiento para su padecimiento.

Procedimientos:

Se le realizaran 2 cuestionarios, validados en español, de 10 preguntas cada uno, con opción múltiple que pretenden valorar síntomas de agruras y sensación de alimentos en su pecho, así como dificultad para pasar los alimentos, típicos de la enfermedad por reflujo.

Al participar en este estudio, usted acude para la realización programada de su manometría de alta resolución y/o pHmetría con impedancia, que previamente solicito su médico tratante de esta unidad o externa para su protocolo de estudio y/o encaminar tratamiento.

Se me ha explicado y he entendido que de los posibles riesgos que pueden existir durante el procedimiento es la presencia de epistaxis, náuseas, vómitos no tolerables, así como tos y/o disfagia posterior a las degluciones líquidas que se requieren para la realización del estudio, lo cual es esperado y remite en un periodo corto de recuperación de 24 a 48 horas.

Posibles riesgos y molestias:

Puede tener dolor en el sitio de colocación del catéter (faringe o sensación de dolor retroesternal en las posteriores 48 horas al procedimiento, en caso de que se presentara se le dará un medicamento para aliviar el dolor, el resto será completamente tolerable.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:

Encaminar mejor mi tratamiento, ya sea para manejo quirúrgico para saber si realmente soy candidato, así como saber que tipo de tratamiento médico es el mejor

	para mi y si realmente padezco reflujo o algún otra enfermedad similar y corregir mi tratamiento a tiempo.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se han comprometido a informarme de manera actualizada los resultados que se obtengan durante el estudio, con la finalidad de llegar a un mejor diagnóstico de mi padecimiento y determinar una mejor conducta para el mismo.						
Participación o retiro:	Entiendo que tengo el derecho de salirme del estudio en cualquier momento que tome la decisión sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.						
Privacidad y confidencialidad:	Se me ha garantizado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que salgan de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.						
Beneficios al término del estudio:	Debido a que la decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y no tendré que hacer gasto alguno durante el estudio, no recibiré pago de ninguna índole por mi participación, con la finalidad de mejorar mi tratamiento, saber si soy buen candidato a una cirugía y si no tengo riesgo de quedarme con complicaciones.						
Investigador Responsable:	Dr. Mauricio Castillo Barradas. Investigador principal. Médico adscrito al servicio de Gastroenterología UMAE Centro Médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret. Hospital ubicado en Seris y Zachila s/n. Col. La Raza. Delegación Azcapotzalco, CP.02990, ciudad de México o el teléfono 557 821088 ext. 23075 y 23076.						
Investigador Asociado:	Dr. Fausto Daniel García García, Médico adscrito al servicio de Endoscopia y a cargo del servivio de Endoscomotilidad en UMAE Centro Médico Nacional La Raza Dr. Antonio Fraga Mouret. Hospital ubicado en Seris y Zachila s/n. Col. La Raza. Delegación Azcapotzalco, CP.02990, ciudad de México o el teléfono 557 821088 ext. 23075 y 23076.						
Colaboradores:	Dr. Federico Ulises Villegas García R3GE Mat 97152407						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx							
<table border="0" style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Nombre y firma del sujeto</td> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Testigo 1</td> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Testigo 2</td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Nombre, dirección, relación y firma</td> <td style="width: 50%; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black;">Nombre, dirección, relación y firma</td> </tr> </table>		Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	Testigo 1	Testigo 2	Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma
Nombre y firma del sujeto	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento						
Testigo 1	Testigo 2						
Nombre, dirección, relación y firma	Nombre, dirección, relación y firma						
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio							
Clave: 2810-009-013							

