



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

Frecuencia de pirosis funcional e hipersensibilidad esofágica en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios al tratamiento médico, mediante el consenso internacional ROMA IV y una serie de procedimientos diagnósticos en tres clínicas privadas nivel III de Lima, Perú.

Frequency of functional heartburn and esophageal hypersensitivity in patients with gastroesophageal reflux symptoms refractory to medical treatment, using the ROMA IV international consensus and a series of diagnostic procedures in three level III private clinics in Lima, Peru.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO.

AUTORES:

Luis Antonio Piza Palacios.

Ximena Paola Vásquez Ojeda.

Mercedes Marcela Cárdenas Oña.

ASESORES:

Jorge Espinoza Ríos.

Frine Samalvides Cuba.

LIMA-PERÚ

2021



## JURADOS

Presidente: Leandro Huayanay Falconi

Vocal: Jose Luis Pinto Valdivia

Secretario: Adelina Zarela Lozano Miranda

Fecha de sustentación: 25 de Junio de 2021.

Calificación: Aprobado

ASESORES:

Jorge Espinoza Ríos.

Médico Asistente, Unidad de Motilidad Digestiva. Clínica San Felipe.

ORCID: 0000-0002-9293-8658

Frine Samalvides Cuba.

Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana

Cayetano Heredia.

ORCID: 0000-0001-6782-2488

## AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos a nuestros asesores, Jorge Espinoza y Frine Samalvides por su guía durante este trabajo. Además agradecemos a las doctoras Carmen Alurralde y Edith Rosas por colaborar con la ejecución del trabajo, al brindarnos los datos de los informes necesarios.

## DECLARACIONES DE LOS AUTORES:

Declaramos no tener conflictos de interés.

Declaramos que el presente trabajo de investigación no ha sido utilizado para obtener previamente algún grado o título académico ni ha sido publicado ni se encuentra en vía de publicación.

Declaramos autenticidad y originalidad del trabajo de investigación.

Declaramos que hemos respetado los principios éticos de la investigación.

Este trabajo de investigación fue financiado por los autores.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS .....	5
MATERIALES Y MÉTODOS .....	6
Tamaño muestral .....	6
Variables .....	7
Procedimientos .....	8
Plan de análisis estadístico .....	8
Limitaciones .....	9
RESULTADOS .....	9
DISCUSIÓN .....	12
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	18
REFERENCIAS .....	19
ANEXOS Y TABLAS	

## RESUMEN

**Antecedentes.** La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición clínica en la cual el reflujo gástrico causa síntomas y daño de la mucosa esofágica. Se maneja inicialmente con inhibidores de bomba de protones, sin embargo, hasta 45% de pacientes con sospecha de ERGE son refractarios al tratamiento. Es necesario establecer si el diagnóstico es realmente ERGE mediante una endoscopia digestiva, la cual no muestra lesiones en aproximadamente 70% de pacientes. En este escenario es necesario realizar una pH-impedanciometría esofágica, procedimiento que permite determinar si la exposición al ácido gástrico es patológica. De este grupo, se diagnostica como enfermedad por reflujo no erosiva verdadera (ERNE) a pacientes que tienen una exposición al ácido patológica. Si además de no presentar lesiones esofágicas, tienen exposición al ácido fisiológica, sufren de hipersensibilidad esofágica o pirosis funcional, los cuales son trastornos funcionales. Estos requieren un manejo distinto a ERGE o ERNE, ya que los síntomas no se deben a la exposición patológica al ácido gástrico. **Objetivo.** Calcular la frecuencia de hipersensibilidad esofágica y pirosis funcional en pacientes con sospecha de ERNE. **Métodos.** Estudio retrospectivo transversal. Se realizó la recolección de datos mediante revisión de informes de pH-impedanciometría y manometría; seleccionando 166 pacientes. **Resultados.** Se obtuvo una frecuencia de 86.15% para trastornos funcionales, siendo 46.9% para pirosis funcional y 39.2% para hipersensibilidad esofágica. **Conclusiones.** La frecuencia de trastornos funcionales fue superior a la reportada en estudios previos,



probablemente factores alimentarios, culturales, étnicos o de estilo de vida jueguen un rol importante en estos resultados.

**Palabras clave:** Enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipersensibilidad esofágica, pirosis funcional, enfermedad por reflujo no erosiva, pH-impedanciometría esofágica.

#### ABSTRACT:

**Background.** Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a clinical condition in which gastric reflux causes symptoms and damage to the esophageal mucosa. It is managed first with proton pump inhibitors, however, up to 45% of patients with suspected GERD are refractory to treatment. It is necessary to establish whether the diagnosis is really GERD by means of a digestive endoscopy, which does not show lesions in approximately 70% of patients. In this scenario, it is necessary to perform an esophageal pH-impedance measurement, a procedure that allows to determine whether exposure to gastric acid is pathological. Of this group, patients with pathological acid exposure are diagnosed as true non-erosive reflux disease (NERD). If, in addition to not presenting esophageal lesions, they have a physiological exposure to gastric acid, they suffer from esophageal hypersensitivity or functional heartburn, which are functional disorders. These require a different approach from that of GERD or NERD, as the symptoms are not due to pathological exposure to gastric acid. **Objective.** To calculate the frequency of esophageal hypersensitivity and functional heartburn in patients with suspected NERD. **Methods.** Retrospective cross-sectional study. Data was collected by reviewing

pH-impedance and manometry reports, selecting 166 patients. **Results.** The frequency for functional disorders was 86.15%, being 46.9% for functional heartburn and 39.2% for esophageal hypersensitivity. **Conclusions.** The frequency of functional disorders was higher than that reported in previous studies, probably dietary, cultural, ethnic or lifestyle factors inherent to our environment play important roles in these results.

**Key words:** Gastroesophageal reflux disease, esophageal hypersensitivity, functional heartburn, non-erosive reflux disease, esophageal pH-impedance.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una patología que se desarrolla cuando el reflujo proveniente del contenido gástrico hacia el esófago causa síntomas como ardor retroesternal o regurgitación y evidencia objetiva de la enfermedad, como erosión o metaplasia de la mucosa esofágica, estenosis péptica del esófago o una exposición anormal al ácido gástrico (1,2). En Latinoamérica, la prevalencia estimada es de 11.9% a 35%, de acuerdo a un meta análisis realizado en el año 2011 (3). La prevalencia en el Perú, según un estudio realizado en Chiclayo, es de 26.5% (4), siendo comparable con la prevalencia de Norteamérica y Europa (5). La presentación clínica de ERGE se divide en típica (pirosis o regurgitación) y atípica (tos, disfonía, disfagia, sibilancias y otros síntomas extra esofágicos) (6). El manejo terapéutico de ERGE consiste en la supresión de la secreción del ácido gástrico y se inicia de forma escalonada, con dosis iniciales bajas de inhibidores de bomba de protones (IBP), aumentando progresivamente de acuerdo a la persistencia de síntomas; sin embargo, un porcentaje importante de pacientes tiene una respuesta parcial o son refractarios al tratamiento, incluso con dosis máximas diarias de IBP (7).

ERGE refractario se define como la persistencia de síntomas a pesar de recibir una dosis máxima, en una o dos tomas al día de IBP por un periodo de al menos 8-12 semanas con evidencia objetiva de ERGE (7,8). Este término engloba a un grupo heterogéneo de personas, que pueden diferir en la frecuencia y severidad de síntomas, respuesta al tratamiento y dosis de IBP; por lo que se entiende que es un

fenómeno determinado por las características individuales del paciente. Se estima que una falla para controlar los síntomas ocurre en un rango de 10 a 45% pacientes (8,9), sin embargo, este porcentaje es variable entre estudios; probablemente por el uso de distintas definiciones, dosis de IBP y grupos desiguales de sujetos (10). El primer paso en el manejo de sospecha de ERGE refractario es optimizar el tratamiento con IBP, los cuales se deben tomar entre 30 a 60 minutos antes de las comidas, esto brinda un mejor control del pH del ácido comparado con la administración durante o después de estas (11). Si los síntomas persisten, se puede considerar un cambio de IBP, omeprazol por lansoprazol por ejemplo, una estrategia asociada a una mejora de los síntomas en aproximadamente 20% de pacientes (12).

Los pacientes con síntomas persistentes a pesar de la optimización de terapia con IBP requieren una serie de métodos diagnósticos adicionales para descartar una inadecuada supresión de ácido, condiciones que alteran la motilidad o integridad esofágica o trastornos funcionales. La manometría esofágica, aunque no tenga un rol establecido en el diagnóstico de ERGE, es un método que permite evaluar la perístasis del esófago y se realiza cuando hay sospecha de condiciones que puedan alterar su motilidad y ocasionar síntomas de reflujo. En primer lugar se debe realizar una endoscopia digestiva, que permite visualizar el esófago de forma directa para descartar condiciones que alteran la integridad esofágica, como esofagitis erosiva grados C o D según la clasificación de “Los Ángeles”, esofagitis eosinofílica y esófago de Barrett (8), siendo estas confirmatorias del diagnóstico de ERGE según los criterios establecidos en el consenso de Lyon (2,13). En caso no se observen

lesiones esofágicas mediante la endoscopia, hecho que ocurre aproximadamente el 70% de veces (14), se sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), la cual es la manifestación más común de ERGE (5). El siguiente paso es realizar un monitoreo del reflujo a través de una pH-impedanciometría esofágica, la cual permite cuantificar el reflujo además de medir el pH de este (8). Este procedimiento se realiza de forma ambulatoria y consiste en la colocación de un catéter transnasal hasta el estómago por 24 horas y es el único método que permite detectar el número de episodios de reflujo, tanto ácido ( $\text{pH} < 4$ ) como no ácido ( $\text{pH} > 4$ ), tiempo de exposición al ácido y su correlación con los síntomas del paciente. Se confirma el diagnóstico de enfermedad por reflujo no erosiva verdadera en los pacientes que tengan una exposición a reflujo anormal ( $\text{pH} < 4$  y un tiempo de exposición mayor al 6% durante 24 horas), mientras que en los pacientes que tengan síntomas persistentes con una exposición al ácido en rangos normales, se debe considerar el diagnóstico de trastornos funcionales (14,15).

Aproximadamente un 60% de pacientes que se someten a una pH-impedanciometría esofágica sufre de trastornos esofágicos funcionales, hasta un 36% sufre de hipersensibilidad esofágica y 24% de pirosis funcional, según estudios que calcularon su prevalencia (16,17). Estas condiciones no se encuentran dentro de la definición de enfermedad por reflujo gastroesofágico, pero se presentan como síntomas de reflujo refractarios al tratamiento (8). Ambas se diagnostican utilizando los criterios de Roma IV; un consenso internacional que representa un esfuerzo por establecer, en base a información científica actualizada, criterios diagnósticos para los trastornos funcionales gastrointestinales también conocidos

como alteraciones del eje cerebro-intestino (18). La hipersensibilidad esofágica es una condición caracterizada por síntomas, asociados a exposición a reflujo gástrico no ácido ( $\text{pH} > 4$ ). Estos pacientes tienen una correlación positiva entre episodios de reflujo y síntomas, con exposición al ácido dentro de rangos fisiológicos (menor a 6% del tiempo del día). En estos pacientes, el reflujo levemente ácido o no ácido y la distensión esofágica por presencia de gas son las causas de los síntomas (19). Para establecer el diagnóstico se debe cumplir con todos los criterios de Roma IV para hipersensibilidad esofágica: que el inicio de síntomas sea mínimo 6 meses previo al diagnóstico y por los últimos 3 meses, ardor retroesternal, endoscopia normal sin evidencia de esofagitis eosinofílica, ausencia de un desorden mayor de la motilidad esofágica y evidencia de que los síntomas son desencadenados por eventos de reflujo, a pesar de una exposición normal al ácido evidenciado a través de la pH-impedanciometría (20,21). Por otro lado, la pirosis funcional es una condición en la que la persistencia de síntomas no presenta una correlación positiva con episodios de reflujo (ácido o no ácido). A diferencia de la hipersensibilidad esofágica, en estos pacientes no existe una asociación entre los síntomas y episodios de reflujo y no se ha demostrado un aumento de la sensibilidad esofágica a estímulos químicos o mecánicos (22). Para establecer el diagnóstico se deben cumplir todos los criterios de Roma IV para pirosis funcional: un inicio de síntomas mínimo 6 meses previo al diagnóstico y por los últimos 3 meses, ardor retroesternal, ausencia de alivio de síntomas a pesar de terapia con IBP óptima, ausencia de evidencia de que el reflujo gastroesofágico o esofagitis eosinofílica sean la causa de los síntomas y la ausencia de un desorden motor esofágico mayor (20,21). El manejo de la hipersensibilidad esofágica y la pirosis funcional es distinto al de las

condiciones causadas por reflujo en rangos patológicos (ERGE y ERNE), ya que el objetivo principal no es necesariamente reducir la secreción ácida, si no modificar la percepción de los síntomas mediante el uso adyuvante de neuromoduladores, como inhibidores de receptación de serotonina o antidepresivos tricíclicos, los cuales confieren un efecto de analgesia visceral actuando a nivel del sistema nervioso central o sobre las vías aferentes del dolor (10,23). Además, debido a que los pacientes con diagnóstico de hipersensibilidad esofágica presentan síntomas que sí son desencadenados por episodios de reflujo (dentro de rangos normales), pueden ser candidatos para manejo quirúrgico (24).

La enfermedad por reflujo gastroesofágico representa un costo elevado. En Estados Unidos el presupuesto anual destinado al diagnóstico y manejo de ERGE excede los 12 mil millones de dólares (25). Además, los síntomas refractarios de reflujo están asociados a una peor calidad de vida, disminución de la funcionalidad física, mental y productividad laboral (26) y en el Perú no está estudiada la carga de esta enfermedad, pero se podría asumir que supone también un gasto elevado y una peor calidad de vida para los pacientes.

## **OBJETIVOS**

Objetivo primario: calcular la frecuencia de la hipersensibilidad esofágica y pirosis funcional en pacientes con síntomas refractarios de reflujo utilizando el consenso internacional Roma IV y un algoritmo de procedimientos diagnósticos en pacientes de tres clínicas privadas de nivel III de Lima Metropolitana.

Objetivo secundario: contrastar las características demográficas, clínicas y resultados de procedimientos de los pacientes con los diagnósticos establecidos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio transversal retrospectivo, que corresponde a un análisis de bases secundarias de tres clínicas privadas de nivel III de Lima Metropolitana para determinar la frecuencia de pirosis funcional e hipersensibilidad esofágica en una población de pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios al tratamiento médico. Contaban con una endoscopia digestiva alta previa y se sometieron a una manometría esofágica y pH-impedanciometría esofágica. Los procedimientos fueron realizados por tres gastroenterólogos en cada una de las clínicas participantes del estudio en el periodo de 2018-2019. Se excluyeron pacientes con hallazgos de esofagitis erosiva C o D según la clasificación “Los Angeles”, adenocarcinoma o esófago de Barrett, además, se excluyó a los pacientes que presentaron trastornos mayores de motilidad según la clasificación de Chicago V4 evidenciados a través de manometría esofágica.

### **Tamaño muestral**

Se realizó el cálculo de la potencia con el tamaño muestral disponible, 83 mujeres y 83 varones con síntomas de reflujo refractarios, utilizando un 95% de intervalo de confianza. Usando las frecuencias de pirosis funcional calculadas por Savarino et al. (2012)(16), las cuales fueron 69.6% en mujeres y 30.4% en varones, resultó una potencia de 99.93%.



## **Variables**

Se consideraron para el análisis estadístico las variables demográficas de edad y sexo como también los síntomas presentados por los pacientes, clasificados como típicos (pirosis y regurgitación) y atípicos. Para los hallazgos de manometría de acuerdo con la clasificación de Chicago, se consideró la morfología de la Unión Gastroesofágica (UGE) que evalúa la localización relativa de los dos elementos contráctiles (esfínter esofágico inferior y el diaphragma crural) y la clasifica en tres subtipos UGE tipo I (superpuestos), UGE tipo II (separados axialmente por menos de 3 cm) y UGE tipo III (separados por más de 3 cm). También se evaluó la tonicidad del esfínter esofágico pudiendo ser hipotónico, competente o hipertónico. La motilidad esofágica se clasificó como normal o inefectiva. De los hallazgos de pH-impedanciometría esofágica se consideró el porcentaje de tiempo de exposición al ácido (TEA); siendo patológico mayor de 6%, indeterminado de 4 a 6% y fisiológico menor de 4%; el número total de episodios de reflujo al día, siendo patológico más de 80, indeterminado de 40 a 80 y fisiológico menor de 40; además el score DeMeester, el cual es la suma de la desviación estándar de 6 parámetros hallados en pH-impedanciometría siendo más 14.7 un valor considerado anormal. En los pacientes que tuvieron síntomas persistentes a pesar de la terapia óptima, además de una endoscopia sin alteraciones y una exposición al ácido gástrico en rangos fisiológicos se estableció el diagnóstico de trastornos funcionales; a diferencia de los pacientes con exposición patológica al ácido quienes tuvieron el diagnóstico de enfermedad por reflujo no erosiva verdadera. Para diferenciar entre pirosis funcional e hipersensibilidad esofágica se consideraron las variables de asociación: índice de síntomas (el porcentaje de eventos sintomáticos precedidos

por episodios de reflujo y fue considerada positiva una cifra mayor de 50%) (27) y la probabilidad de asociación de síntomas (probabilidad de la asociación entre los síntomas y los episodios de reflujo y fue considerada positiva una cifra mayor de 95%). Se diagnosticó con hipersensibilidad esofágica a pacientes con trastornos funcionales que tuvieran alguna de las variables de asociación de síntomas positiva, el resto fueron considerados como pirosis funcional (2).

### **Procedimientos**

Una vez conseguida la aprobación del protocolo por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, se solicitó acceso a los informes de los procedimientos diagnósticos de las clínicas San Felipe, Internacional y El Golf, todas de categoría III ubicadas en Lima Metropolitana. Se obtuvo información de los procedimientos de pH-impedanciometría esofágica y manometría esofágica de alta resolución, los cuales fueron realizados en pacientes que presentaron persistencia de síntomas a pesar del tratamiento con inhibidores de bomba de protones por un mínimo de 8 semanas. Se asignó códigos a cada paciente para mantener la confidencialidad y anonimato de cada uno de ellos. El cálculo de la potencia de la muestra se realizó con el aplicativo Openepi®. La información recolectada se almacenó en una base de datos en Microsoft Excel®. Posteriormente, la información fue analizada usando el programa de STATA ® versión 17.

### **Plan de análisis estadístico**

Se realizó la estadística descriptiva utilizando como denominador los pacientes con sospecha de ERNE y como numerador las dos condiciones clínicas por separado:

la hipersensibilidad esofágica y la pirosis funcional, obteniendo frecuencias para cada condición clínica. Se describieron las variables sociodemográficas en frecuencias porcentuales para variables cualitativas y medias (DE) para las variables cuantitativas. Se realizó un análisis bivariado para determinar las asociaciones entre las condiciones clínicas por separado y se determinó usando odds ratio y un intervalo de confianza de 95%, con la prueba Chi-cuadrado y para las variables numéricas se utilizó la prueba T de Student para muestras independientes, el nivel de significancia fue considerado por  $p < 0.05$  (dos colas).

### **Limitaciones**

En algunos casos, no se descarta la presencia de esofagitis eosinofílica, determinada por biopsia esofágica, motivo por el cual podrían estar sobrestimadas las frecuencias reportadas de los trastornos funcionales.

Los resultados no son generalizables a la población nacional ya que los diagnósticos se realizaron en instituciones privadas ubicadas solo en Lima, debido a que solo en estas se cuenta con los equipos requeridos.

Debido a que fue un estudio retrospectivo transversal, existe un sesgo de selección de los pacientes que sufren de ERGE. Un estudio de cohorte podría dar una estadística más exacta de los que sufren trastornos funcionales.

### **RESULTADOS**

Se revisaron 195 informes de pacientes que presentaron síntomas de reflujo gastroesofágico persistentes (con 8 semanas de tratamiento con inhibidores de

bomba de protones sin respuesta). Los reportes contaban con información de endoscopia digestiva alta, manometría esofágica, pH-impedanciometría esofágica e información demográfica sobre los pacientes como edad y sexo. Se excluyeron trece pacientes por no contar con manometría esofágica, ocho por tener diagnóstico de Esófago de Barrett, seis por presentar esofagitis erosiva C o D según la clasificación de “Los Angeles” y dos pacientes por tener menos de 18 años; siendo 166 – 83 varones y 83 mujeres – el número final de informes de pacientes analizados. Se calcularon las medias (n, [± desviación estándar]), odds ratio (95% IC) y frecuencias (n, [%]).

Se diagnosticó a 143 (86.1%) pacientes con trastornos funcionales; 78 pacientes con pirosis funcional (46.9%), 65 con hipersensibilidad esofágica (39.2%) y 23 con enfermedad por reflujo no erosiva verdadera (13.9%). Los síntomas reportados con mayor frecuencia fueron pirosis 98 (59%) y eructos 93 (56%). La media de edad fue 45.75 (± 12.46) del tiempo de exposición al ácido fue 2.39% (± 3.69) y 51.52 (± 49.75) para el número de episodios de reflujo. Además, 27 (16.27%) de pacientes presentaron el diagnóstico adicional de eructos supragástricos (tabla 1).

En el grupo de pacientes diagnosticados con pirosis funcional, las medias fueron las siguientes: de la edad 46.44 años (± 12.47), del tiempo de exposición al ácido 0.94% (± 1.09) y del número de episodios de reflujo fue 26.81 (± 19.01). Se encontró una asociación positiva con los síntomas de carraspera (OR=2.99; IC 95% [1.09-8.21] p < 0.03) y disfonía (OR=5; IC 95% [1.58-15.79] p < 0.01). Se observó mayor probabilidad de presentar síntomas atípicos (OR=5.43; IC 95% [1.16-25.31]

$p < 0.02$ ). No se encontró asociación con la edad o el sexo de los pacientes. Respecto a los hallazgos manométricos de pacientes con pirosis funcional, se encontró asociación positiva con el tipo I de la morfología de la unión gastroesofágica (OR=2.77; IC 95% [1.37-5.56]  $p < 0.01$ ) y con una motilidad esofágica conservada (OR=2.15; IC 95% [1.14-4.07]  $p < 0.03$ ). En los hallazgos de pH-impedanciometría, se encontró asociación positiva con un número total de episodios de reflujo menor a 40 (OR=9.23; IC 95% [4.55-18.70]  $p < 0.01$ ), el cual está considerado dentro del rango fisiológico, y negativa un número entre 40 y 80 episodios de reflujo (OR=0.36; IC 95% [0.19-0.69]  $p < 0.01$ ), el cual se encuentra dentro del rango indeterminado para determinar reflujo patológico según el consenso de Lyon (tabla 2).

En el grupo de pacientes con hipersensibilidad esofágica, las medias fueron: de la edad 43.11 años ( $\pm 11.48$ ), 1.66% ( $\pm 1.34$ ) para tiempo de exposición al ácido y 53.29 ( $\pm 26.2$ ) para el número total de episodios de reflujo. Contrario al grupo de pirosis funcional, eructos (OR=3.12; IC 95% [1.59-6.09]  $p < 0.01$ ) y regurgitación (OR=2.23; IC 95% [1.16-4.29]  $p < 0.02$ ) tuvieron una asociación positiva. No se encontró asociación con el sexo de los pacientes. Entre los hallazgos manométricos y de pH-impedanciometría esofágica, a diferencia del grupo de pirosis funcional, se encontraron asociaciones negativas con unión gastroesofágica tipo I (OR=0.47; IC 95% [0.24-0.92]  $p < 0.04$ ) y con un número de episodios de reflujo menor a 40 (OR=0.27; IC 95% [0.14-0.53]  $p < 0.01$ ); además de una asociación positiva con episodios de reflujo en rango indeterminado de 40 a 80 (OR=5.24; IC 95% [2.74-10.74]  $p < 0.01$ ). En estos pacientes se encontró mayor probabilidad de presentar el

diagnóstico de eructos supragástricos (OR=2.76; IC 95% [1.15-6.21]  $p < 0.03$ ) (tabla 2).

En el grupo de enfermedad por reflujo no erosiva verdadera, la medias fueron: de edad 50.87 ( $\pm 12.45$ ) años, y la diferencia con la media de edad del grupo de pacientes con trastornos funcionales (44.92  $\pm 12.3$ ) fue estadísticamente significativa ( $p < 0.03$ ). La media para el tiempo de exposición al ácido fue 9.39% ( $\pm 5.67$ ) y 130.35 ( $\pm 81.41$ ) para el número total de episodios de reflujo (tabla 3). No se encontró asociación con el sexo pero sí con la edad respecto a la media, siendo susceptibles los pacientes de 50.87 años a más (OR=2.89; IC 95% [1.17-7.15]  $p < 0.02$ ). Los pacientes que tuvieron por lo menos un síntoma atípico mostraron menor probabilidad de presentar enfermedad por reflujo no erosiva verdadera (OR=0.10; IC 95% [0.02-0.33]  $p < 0.01$ ). Dentro de los hallazgos de manometría y pH-impedanciometría se observó mayor riesgo de presentar enfermedad por reflujo no erosiva verdadera en pacientes que tenían una motilidad esofágica inefectiva (OR=2.64; IC 95% [1.07-6.52]  $p < 0.04$ ) y menor riesgo en pacientes que presentaban un número de episodios de reflujo en el rango indeterminado (40 a 80) (OR=0.21; IC 95% [0.06-0.38]  $p < 0.01$ ).

## **DISCUSIÓN**

El objetivo principal del estudio fue evaluar la frecuencia de los diagnósticos funcionales en un grupo de pacientes que presentó síntomas de reflujo refractarios al tratamiento médico por al menos 8 semanas. Se obtuvo una frecuencia de 86.15%

para trastornos funcionales, siendo 46.9% para pirosis funcional y 39.2% para hipersensibilidad esofágica. En comparación, estudios anteriores han reportado frecuencias de aproximadamente 60% para trastornos funcionales (16,17), sin embargo, la prevalencia de estos no se ha estudiado a profundidad en nuestra población, por lo que se podría atribuir esta diferencia a factores culturales, alimentarios o étnicos propios de nuestro entorno, además este estudio se realizó en un ámbito urbano, donde se ha reportado mayor frecuencia de ERGE. El 13.9% restantes fueron diagnosticados como enfermedad por reflujo no erosiva verdadera, debido a que todos ellos tuvieron una mucosa esofágica íntegra (sin presencia de esófago de Barrett, estenosis péptica o esofagitis erosiva Los Angeles C o D) y una exposición al ácido en rangos patológicos según los criterios establecidos en el consenso de Lyon. Este considera tiempo exposición al ácido (mayor a 6% del día), número total de episodios de reflujo ácido (mayor a 80 episodios) y hallazgos anormales en la manometría de alta resolución, tales como hipotensión del esfínter esofágico inferior, hipomotilidad esofágica o hernia hiatal (2). Un diagnóstico que no se había considerado fue el de eructos supra gástricos (deglutir aire para inducir eructos), sin embargo se obtuvo una frecuencia de 16.27%, los cuales representan un mecanismo que podría contribuir a un mayor número total de episodios de reflujo (28). La media de la edad de pacientes con síntomas refractarios al tratamiento fue  $45.75 \pm 12.46$  años, y se ha descrito que la población latina tiene mayor probabilidad de presentarlos a pesar del tratamiento con IBPs (29). Esto es relevante ya que esta es principalmente la población en el Perú y la media de la edad representa al grueso de la población económicamente activa, por lo tanto se puede asumir que la carga de los trastornos funcionales esofágicos es alta. Las

condiciones que pueden presentarse como síntomas de reflujo refractarios se encuentran subdiagnosticadas en nuestro medio, debido a una falta de conocimiento sobre estas y a una insuficiente cantidad de equipos diagnósticos a nivel nacional. Para establecer el diagnóstico de pirosis funcional, se consideraron los criterios de exposición no patológica al ácido (un tiempo de exposición menor a 6% y episodios de reflujo menor a 80 al día), sin una asociación de los síntomas con los episodios de reflujo registrados a través de la pH-impedanciometría esofágica según los consensos de Lyon y Roma IV (2,18). En este grupo las medias del tiempo de exposición al ácido (0.94%) y del número de episodios de reflujo (26.81) se encuentran dentro del rango de exposición no patológica al ácido. Este grupo tuvo mayor probabilidad de presentar disfonía, la cual puede ser un síntoma atípico asociado a ERGE, causado por el efecto dañino del reflujo ácido sobre la mucosa laríngea (30), sin embargo, en estos pacientes la exposición al ácido se encuentra dentro de rangos fisiológicos. Se sugiere la coexistencia con disfonía funcional, una entidad causada por un exceso de tensión de los músculos laríngeos y asociada a condiciones como ansiedad o depresión (31), factores asociados también a pirosis funcional (21). Dentro de los hallazgos de manometría, se observó mayor probabilidad de presentar una motilidad esofágica normal y una morfología de unión gastroesofágica tipo I (esfínter esofágico inferior y diafragma crural superpuestos) y menor probabilidad de presentar morfología de unión gastroesofágica tipo II (esfínter esofágico inferior y diafragma crural separados axialmente a menos de 3 cm.) (32). Este hallazgo reafirma el concepto de que los pacientes con pirosis funcional suelen presentar síntomas que no están asociados a exposición patológica al ácido, por lo tanto tampoco deberían presentar alteraciones



en la motilidad esofágica ni en la morfología de la unión gastroesofágica. No se encontró una asociación con una tonicidad del esfínter esofágico inferior competente a diferencia de estudios previos (33,34). Debido a que los factores asociados a esta condición son principalmente psicológicos-psiquiátricos (ansiedad, depresión, pobre soporte social), la terapia con neuromoduladores como antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de receptación de serotonina es razonable y suele ser efectiva. Además hay estudios que consideran abordajes alternativos como acupuntura o hipnosis, sin embargo no hay estudios suficientes para obtener evidencia robusta (21,35). Sin embargo, ya que la exposición al ácido no es causante de los síntomas, en este grupo de pacientes el manejo quirúrgico suele ser inefectivo (24).

La hipersensibilidad esofágica ha sido recientemente introducida a la práctica como un nuevo tipo de diagnóstico funcional (14), y para establecer el diagnóstico se usaron los criterios establecidos en los consensos de Lyon y Roma IV. Esta condición, a diferencia de pirosis, se caracteriza por presentar asociación temporal positiva entre síntomas y episodios de reflujo registrados a través de una pH-impedanciometría, la cual fue determinada por el índice de síntomas (IS) o la probabilidad de asociación de síntomas (PAS). El índice de síntomas es el porcentaje de eventos sintomáticos precedidos por episodios de reflujo y debe ser mayor a 50% para ser positivo, esta medida está sujeta a asociación por azar, ya que no considera el número total de episodios de reflujo (27). La probabilidad de asociación de síntomas utiliza cálculos estadísticos más complejos para expresar la probabilidad de la asociación de los síntomas y los episodios de reflujo y es

considerada positiva si el valor p es menor a 5% (36). Ambas medidas son complementarias, IS es una medida de “tamaño de efecto” y PAS una de probabilidad, por lo tanto no pueden ser comparables y juntas representan la mejor evidencia clínica de asociación entre síntomas y episodios de reflujo (2). Se encontró un mayor riesgo de presentar hipersensibilidad esofágica en pacientes menores de 43.11 años, la cual fue la media de edad en este grupo. Las medias de los valores de tiempo de exposición al ácido (1.66%) y número total de episodios de reflujo (53.29) fueron mayores que en el caso de los pacientes con pirosis funcional, sin embargo, se mantienen por debajo de los rangos considerados patológicos. Al igual que en el grupo de pirosis funcional, se observó que los pacientes que padecen hipersensibilidad esofágica, suelen tener una unión gastroesofágica sin alteraciones, sin embargo, pueden tener alteraciones menores de motilidad esofágica o disminución de la tonicidad del esfínter esofágico inferior, como también mayor probabilidad de presentar eructos supra gástricos, pudiendo estar relacionados con la mayor cantidad de episodios de reflujo (40-80) respecto al grupo de pirosis funcional (menos de 40). Es por esto que la hipersensibilidad esofágica puede manejarse inicialmente con terapia antisecretora doble con inhibidores de bomba de protones y antagonistas H<sub>2</sub> (37), sin embargo hay evidencia limitada respecto al régimen y dosis y estos pacientes suelen haber recibido este tipo de terapia meses previos al diagnóstico. El manejo con neuromoduladores puede ser una medida farmacológica razonable (37), además de terapias alternativas como hipnosis o acupuntura (21,35), las cuales pueden ser también parte del manejo de pirosis funcional. Si bien la exposición al ácido se encuentra dentro de rangos fisiológicos, la persistencia de síntomas si se asocia a

episodios de reflujo. A pesar de ser un trastorno funcional en el que los mecanismos involucrados implican una mayor sensibilidad a nivel periférico o una percepción alterada a nivel central (21); se ha observado que este grupo de pacientes puede verse beneficiado de medidas quirúrgicas, como la funduplicatura de Nissen (24).

El grupo de pacientes diagnosticados con enfermedad por reflujo no erosiva verdadera, estuvo expuesto al ácido en un rango considerado patológico, sin lesiones evidentes en la mucosa esofágica y contrasta con los grupos de trastornos funcionales en algunos aspectos (tabla 3). Los pacientes mayores de 50.87 años presentaron mayor susceptibilidad de padecer enfermedad por reflujo no erosiva verdadera y la diferencia de las medias de edad con la de trastornos funcionales (hipersensibilidad esofágica y pirosis funcional), fue estadísticamente significativa ( $p < 0.03$ ). Este hallazgo sugiere que mecanismos estructurales y de motilidad asociados a la edad avanzada predisponen a una exposición patológica al ácido, lo cual se ve reflejado en la mayor probabilidad que presentaron de tener una motilidad esofágica inefectiva y disminución del tono del esfínter esofágico inferior. Si bien según el consenso de Lyon este tipo de alteraciones en la manometría no sirven para determinar exposición patológica, son sugerentes de esta y pueden servir como predictores clínicos para alejar la posibilidad de un trastorno funcional (2). Los pacientes que presenten esta condición, en caso de optimizarse sin éxito el tratamiento antisecretores, podrían beneficiarse de un manejo quirúrgico (38).

Algunas fortalezas del estudio fueron el tamaño muestral calculado que brindó un poder elevado al estudio. Además los sujetos participantes habían sido sometidos a

los procedimientos diagnósticos requeridos de forma esquematizada para establecer los diagnósticos. Los métodos, equipos diagnósticos y la interpretación de los resultados fueron estandarizados en las tres clínicas. Sin embargo, se deben reconocer algunas limitaciones. No se realizó biopsia de forma rutinaria a todos los pacientes para descartar esofagitis eosinofílica, la cual podría tener una prevalencia de hasta 6.5%, según un estudio donde se realizó biopsias a pacientes que fueron sometidos a endoscopias digestivas altas por cualquier causa (39). Si bien la mayoría de los pacientes fueron evaluados por distintas especialidades antes de someterse a los procedimientos diagnósticos; es posible que al ser un estudio transversal, no se haya registrado algún diagnóstico alternativo posterior que explique mejor los síntomas.

## **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

La frecuencia de pirosis funcional fue 46.99%, de hipersensibilidad esofágica fue 39.16% y de enfermedad por reflujo no erosiva verdadera fue 13.86%. En total la frecuencia de trastornos funcionales (86.15%) fue superior a la reportada en estudios previos; probablemente factores alimentarios, culturales, étnicos o de estilo de vida propios de nuestro medio jueguen un rol importante en estos resultados. A partir de los resultados de este estudio se sugiere la coexistencia de pirosis funcional con el diagnóstico de disfonía funcional ya que ambas condiciones comparten factores de riesgo psiquiátricos. Los pacientes mayores de 50 años tuvieron mayor probabilidad de presentar enfermedad por reflujo no erosiva verdadera, y además tuvieron mayor riesgo de presentar alteraciones de motilidad y tono del esfínter esofágico inferior, a diferencia de los pacientes con trastornos

funcionales, por lo que es importante reconocer estas variables como posibles predictores clínicos. Es importante tener en cuenta la posibilidad de que un paciente con síntomas de reflujo refractario sufra de un trastorno funcional, ya que cada diagnóstico requiere abordajes distintos. Es necesario realizar más estudios para poder describir frecuencias que sean generalizables a toda la población nacional y no solo en el ámbito urbano. Además, estudios de cohorte podrían ayudar a determinar eficacia del tratamiento de acuerdo al tipo de trastorno que presente el paciente.

## REFERENCIAS

1. Vakil N, Van Zanten S V., Kahrilas P, Dent J, Jones R, Bianchi LK, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology*. 2006.
2. Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus. *Gut*. 2018.
3. Salis G. Systematic review: Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Latin America. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011;
4. Cubas-Benavides F, León-Jiménez F. Prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y su repercusión en la calidad de vida de la población general adulta del distrito de Chiclayo. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2010;23(4):133–9.
5. Khan Z, Alastal Y, Khan MA, Khan MS, Khalil B, Shrestha S, et al. On-Demand therapy with proton pump inhibitors for maintenance treatment of nonerosive reflux disease or mild erosive esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018.
6. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology, and clinical manifestations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2003.
7. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012.
8. Zerbib F, Bredenoord AJ, Fass R, Kahrilas PJ, Roman S, Savarino E, et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;(September):1–25.
9. Kahrilas PJ, Boeckxstaens G, Smout AJPM. Management of the patient with incomplete response to PPI therapy. *Best Practice and Research: Clinical*

- Gastroenterology. 2013.
10. Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut*. 2009;
  11. Wilder-Smith C, Röhss K, Bokelund Singh S, Sagar M, Nagy P. The effects of dose and timing of esomeprazole administration on 24-h, daytime and night-time acid inhibition in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;
  12. Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy - A prospective, randomized, multi-. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;
  13. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;
  14. Yamasaki T, Fass R. Reflux hypersensitivity: A new functional esophageal disorder. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;
  15. Bredenoord AJ. Impedance-pH monitoring: New standard for measuring gastro-oesophageal reflux. *Neurogastroenterology and Motility*. 2008.
  16. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, et al. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012;
  17. Abdallah J, George N, Yamasaki T, Ganocy S, Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;
  18. Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017.
  19. Rohof WO, Bennink RJ, de Jonge H, Boeckxstaens GE. Increased Proximal Reflux in a Hypersensitive Esophagus Might Explain Symptoms Resistant to Proton Pump Inhibitors in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;
  20. Sebastián Domingo JJ. The new Rome criteria (IV) of functional digestive disorders in clinical practice. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2017;148(10):464–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.020>
  21. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Esophageal disorders. *Gastroenterology*. 2016;
  22. Shapiro M, Green C, Bautista JM, Peru RL, Malagon IB, Corvo M, et al. Functional heartburn patients demonstrate traits of functional bowel disorder but lack a uniform increase of chemoreceptor sensitivity to acid. *Am J Gastroenterol*. 2006;
  23. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2012;
  24. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, et al. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med*. 2019;381(16).
  25. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of Digestive Diseases in the United States Part

- I: Overall and Upper Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology*. 2009;
26. Becher A, El-Serag H. Systematic review: The association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2011.
  27. Singh S, Richter JE, Bradley LA, Haile JM. The symptom index - Differential usefulness in suspected acid-related complaints of heartburn and chest pain. *Dig Dis Sci*. 1993;38(8).
  28. Bei Y. Postprandial High-Resolution Impedance Manometry Identifies Mechanisms of Nonresponse to Proton Pump Inhibitors. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
  29. Delshad SD, Almario C V., Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 2020;158(5).
  30. Ciorba A. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases*. 2015;3(2).
  31. Van Houtte E, Van Lierde K, Claeys S. Pathophysiology and treatment of muscle tension dysphonia: A review of the current knowledge. Vol. 25, *Journal of Voice*. 2011.
  32. Pandolfino JE, Kim H, Ghosh SK, Clarke JO, Zhang Q, Kahrilas PJ. High-resolution manometry of the EGJ: An analysis of crural diaphragm function in GERD. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(5).
  33. Tolone S, De Bortoli N, Marabotto E, de Cassan C, Bodini G, Roman S, et al. Esophagogastric junction contractility for clinical assessment in patients with GERD: A real added value? *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(10).
  34. Nicodème F, Pipa-Muniz M, Khanna K, Kahrilas PJ, Pandolfino JE. Quantifying esophagogastric junction contractility with a novel HRM topographic metric, the EGJ-Contractile Integral: Normative values and preliminary evaluation in PPI non-responders. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3).
  35. Riehl ME, Keefer L. Hypnotherapy for Esophageal Disorders. *Am J Clin Hypn*. 2015;58(1).
  36. Weusten BLAM, Roelofs JMM, Akkermans LMA, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJPM. The symptom-association probability: An improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology*. 1994;107(6).
  37. Aggarwal P, Kamal AN. Reflux Hypersensitivity: How to Approach Diagnosis and Management. Vol. 22, *Current Gastroenterology Reports*. 2020.
  38. Park CH, Seo SI, Kim JS, Kang SH, Kim BJ, Choi YJ, et al. Treatment of non-erosive reflux disease and dynamics of the esophageal microbiome: a prospective multicenter study. *Sci Rep*. 2020;10(1).
  39. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43(2):201–18.

## ANEXOS Y TABLAS

**Tabla 1.** Características basales de la población estudio

	Total de participantes. (n = 166)		Trastornos funcionales.(n = 143)	
PF (n) %	(78)	46.99%	(78)	54.55%
HE (n) %	(65)	39.16%	(65)	45.45%
ERNEv (n) %	(23)	13.86%	(0)	0
Sexo femenino (n) %	(83)	50.00%	(72)	49.65%
Edad (media $\pm$ DE)	45.75 $\pm$ 12.46		44.92 $\pm$ 12.30	
18-29 (n) %	(14)	8.43%	(13)	9.09%
30-39 (n) %	(37)	22.29%	(34)	23.78%
40-49 (n) %	(51)	30.72%	(46)	32.17%
50-59 (n) %	(37)	22.29%	(30)	20.98%
>60 (n) %	(27)	16.27%	(20)	13.99%
Síntomas				
Carraspera (n) %	(20)	12.05%	(27)	11.89%
Disfagia (n) %	(14)	8.43%	(12)	8.39%
Disfonia (n) %	(19)	11.45%	(19)	13.29%
Dolor laringeo (n) %	(30)	18.07%	(28)	19.58%
Dolor retroesternal (n) %	(17)	10.24%	(16)	11.19%
Epigastralgia (n) %	(48)	28.92%	(45)	31.47%
Eructos (n) %	(93)	56.02%	(84)	58.74%
Pirosis (n) %	(98)	59.04%	(82)	57.34%
Regurgitación (n) %	(58)	34.94%	(48)	33.57%
Tos (n) %	(26)	15.66%	(21)	14.69%
Síntomas típicos (n) %	(124)	74.70%	(106)	74.13%
Síntomas atípicos (n) %	(153)	92.17%	(137)	95.80%

ERNEv: Enfermedad por reflujo no erosiva verdadera, PF: Pirosis funcional, HE: Hipersensibilidad esofágica, DE: Desviación Estándar



**Tabla 2.** Análisis multivariado de predictores de ocurrencia de las enfermedades por reflujo no erosivas.

	OR ajustado [ 95% IC]					
	PF (n=78)	P valor	HE (n=65)	P valor	ERNEv (n=23)	P valor
<b>Sexo</b>						
Femenino	1.34 [0.73-2.46]	0.44	0.70 [0.37-1.31]	0.34	1.11 [0.46-2.67]	1.00
Masculino	0.75 [0.41-1.38]	0.44	1.41 [0.76-2.67]	0.34	0.90 [0.37-2.18]	1.00
<b>Edad</b>						
≥ Media para edad*	1.29 [0.71-2.37]	0.44	0.51 [0.27- 0.97]	< 0.05	2.91 [1.17-7.15]	< 0.02
<b>Síntomas</b>						
Sx típicos	0.66 [0.33-1.33]	0.28	1.41 [0.67-2.91]	0.47	1.26 [0.44-3.62]	0.80
Sx atípicos	5.43 [1.16-25.31]	< 0.02	1.49 [0.44-5.06]	0.57	0.10 [0.03-0.33]	< 0.01
<b>% TEA</b>						
<4%	11.07 [3.20-38.23]	< 0.01	3.95 [1.43-10.93]	< 0.01	-	-
4-6%	0.67 [0.10-1.56]	0.22	1.32 [0.39-4.51]	0.75	2.53 [0.62-10.34]	0.18
<b>Episodios totales de Reflujo</b>						
>80	0.033 [0.00-0.25]	< 0.01	0.52 [0.21-1.32]	0.19	60.75 [17.92-205.9]	< 0.01
80-40	0.36 [0.19-0.7]	< 0.01	5.43 [2.74-10.74]	< 0.01	0.21 [0.06 -0.73]	< 0.01
<40	9.23 [4.55-18.70]	< 0.01	0.27 [0.14-0.53]	< 0.01	0.09 [0.02- 0.38]	< 0.01
<b>Score DeMeester</b>						
≥ 14.7	0.03 [0.00-0.2]	< 0.01	0.33 [0.13-0.85]	< 0.02	-	0.00
< 14.7	37.85 [5.01-285.91]	< 0.01	3.06 [1.18-7.98]	< 0.02	-	0.00
<b>Morfología UGE</b>						
I	2.77 [1.37-5.62]	< 0.01	0.47 [0.24-0.92]	< 0.04	0.63 [0.25-1.56]	0.33
II	0.49 [0.24-1.03]	0.07	1.69 [0.83-3.45]	0.20	1.40 [0.53-3.69]	0.60
III (Hernia Hiatal)	0.13 [0.02-1.06]	< 0.04	3.32 [0.80-13.79]	0.16	1.85 [0.36-9.51]	0.36
<b>Motilidad Esofágica</b>						
Normal	2.15 [1.14-4.07]	< 0.03	0.75 [0.4-1.41]	< 0.42	0.38 [0.15-0.93]	< 0.04
Anormal	0.47 [0.25-0.88]	< 0.03	1.34 [0.71-2.52]	< 0.42	2.64 [1.07-6.52]	< 0.04
<b>Tonicidad</b>						
Competente	1.67 [0.90-3.1]	0.12	0.82 [0.43-1.53]	0.63	0.50 [0.19-1.28]	0.18
Hipotónico	0.6 [0.32-1.11]	0.12	1.23 [0.65-2.29]	0.63	2.02 [0.78-5.19]	0.18
ESG	0.27 [0.10-0.7]	< 0.01	2.67 [1.150-6.21]	< 0.03	1.53 [0.51-4.54]	0.54

OR: odds ratio PF: Pirois funcional HE: Hipersensibilidad esofágica ERNEv: Enfermedad por reflujo no erosiva verdadera %TEA: Tiempo de exposición al ácido ESG: Eructos supragástricos UGE: unión gastroesofágica.

\*Medias de edad (años): Pirois funcional = 46.44; Hipersensibilidad Esofágica = 43.11; Enfermedad no erosiva esofágica = 50.87.

**Tabla 3.** Comparación de medias de ERNEv y trastornos funcionales.

	HE (n=65)	PF (n=78)	TF (n=143)	ERNEv (n=23)	t test.
Edad (media ± DE)	43.11 ± 11.48	46.44 ± 12.47	44.92 ± 12.30	50.87 ± 12.45	p< 0.03
%TEA (media ± DE)	1.66 % ± 1.34	0.94 % ± 1.09	1.27% ± 1.26%	9.4% ± 5.67%	p< 0.01
Episodios Totales de Reflujo (media ± DE)	53.29 ± 26.2	26.81 ± 19.01	38.85 ± 26.09	130.35 ± 81.41	p< 0.01
Score de Meester (media ± DE)	6.46 ± 4.85	3.78 ± 4.04	5.01 ± 4.61	33.48 ± 15.6	p< 0.01

PF: Pirois funcional HE: Hipersensibilidad esofágica TF: trastornos funcionales ERNEv: Enfermedad por reflujo no erosiva verdadera %TEA: Tiempo de exposición al ácido DE: Desviación Estándar