



**MANIFESTACIONES CLÍNICAS PREDICTORAS DE REFLUJO
LARINGOFARÍNGEO EN ADULTOS EN UN CENTRO DE GASTROENTEROLOGÍA
EN BOGOTÁ 2019 – 2022.**

Alejandra del Pilar Rodríguez Orjuela, MD, Esp.
(alejandrad.rodriguez@urosario.edu.co)

Valentina Salcedo Martínez, MD.
(valentina.salcedo@urosario.edu.co)

Cristian Andrés Mora León
(cristiana.mora@urosario.edu.co)

Asesor temático:

Luis Fernando Pineda MD, Esp, MSc.

Asesor metodológico:

Carlos Enrique Trillos, MD, MSc.

**Universidad del Rosario
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad CES
Facultad de Medicina**

**Maestría en Epidemiología
Bogotá D.C, julio de 2023**

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad Nuestra Señora del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	8
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
HIPÓTESIS	12
· Hipótesis Alterna <i>H_i</i> :	12
· Hipótesis Nula <i>H₀</i> :	12
OBJETIVOS	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos	13
MARCO TEÓRICO	14
Epidemiología	15
Fisiopatología	15
Manifestaciones clínicas	17
Diagnóstico	17
Tratamiento empírico	19
Inspección endoscópica de la vía aérea	20
Escalas clínicas	20
pHmetría con impedanciometría esofágica.	21
Monitoreo de pH orofaríngeo	22
Detección de pepsina salivar	22
Manejo	23

Farmacoterapia	24
Tratamiento quirúrgico	25
METODOLOGÍA	26
ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	26
POBLACIÓN	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	30
TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	37
Fuentes de información	37
Instrumento de recolección de información	37
Proceso de obtención de la información	37
CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	38
CONSIDERACIONES ÉTICAS	39
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	45
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	47
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49
ANEXOS	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de variables	30
Tabla 2. Descripción de variables	41
Tabla 3. Variables significativas para ser utilizadas en el modelo	42

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Figura 1. Variables	42
Figura 2 Curva R.O.C	43
Figura 3 Adiciones de riesgo	44

RESUMEN

Introducción: El reflujo gastroesofágico (RGE) es una patología de alta prevalencia alrededor del mundo. Se pueden encontrar síntomas de reflujo extraesofágico (REE) como dolor torácico, laringitis, dolor esofágico, tos, disfonía, y goteo posnasal. El diagnóstico se vuelve retador dado que los síntomas de reflujo extraesofágico se pueden dar simultáneamente con los síntomas comúnmente presentados en el RGE, así como hay pacientes que solo presentan síntomas extraesofágicos. El reflujo laringofaríngeo se define como el flujo reverso de contenido gástrico a la laringofaringe con una reacción inflamatoria secundaria (1). La prevalencia del reflujo laringofaríngeo es difícil de determinar, porque no existe *un Gold Standard*. Por lo tanto, se requiere tener en cuenta una alta sospecha clínica, con una pH-impedanciometría esofágica para confirmarlo, así como excluir diagnósticos diferenciales con pruebas endoscópicas y una valoración especializada. Esta, es una entidad que continúa en estudio dado el alto impacto que tiene en costos y calidad de vida (2).

Objetivos: Evaluar la asociación entre los síntomas extraesofágicos con el resultado positivo de la pH-impedanciometría para reflujo gastroesofágico patológico, en una cohorte de pacientes que asisten a un centro de referencia en gastroenterología en Bogotá 2019-2022.

Metodología: Estudio de corte transversal, con base en registros de pacientes de una cohorte de 2,688 pacientes del centro especializado entre enero de 2019 a hasta mayo de 2022. Imputación de datos faltantes en el software *Python versión 3.11.4.*, menos del 3%, en variables de episodios de reflujo proximal y total por metodología de *K-nearest neighbor*. Se determinó en *Software R versión 4.2.2.* y *RStudio versión 2022.07.02* la correlación e independencia de variables continuas y categóricas con el *coeficiente de correlación de Pearson* y *de correlación de Spearman* respectivamente. Para variables cuantitativas continuas se realizó análisis de normalidad mediante estadístico *Shapiro-Wilk*. Posteriormente, se realizó test de homogeneidad de varianzas a través de la prueba de Fligner y pruebas de asociación entre variables cuantitativas mediante prueba Wilcoxon. Asimismo, se realizó un análisis bivariado para obtener reporte del grado de asociación de las variables categóricas explicativas respecto a la variable objetivo a través de la prueba Chi-Cuadrado. Se realizó el análisis de la variable *Edad* como variable categórica a través de un árbol de decisión, previo a su inclusión en el *modelo de Regresión Logística* final. Validación de la

independencia de errores del modelo de regresión a través de la prueba de *Durbin-Watson* y calibración con la prueba de *Hosmer-Lemeshow*.

Resultados: De 2688 pacientes, mujeres (73.6%), promedio de edad general (54.5 años), se encontró una relación significativa entre el índice de masa corporal (IMC), sexo masculino, edad superior a 59.4 años, presencia pirosis, regurgitación y diagnóstico previo de hernia hiatal. El 8.4% de los pacientes para estudios de monitoreo por sospecha de reflujo laringofaríngeo patológico son los que realmente tienen el diagnóstico. Los factores de riesgo asociados con el diagnóstico de GRE patológico, son: hernia hiatal, pirosis y sexo masculino. Dada la plausibilidad biológica y su importante peso predictivo, se incluyó la regurgitación. En cuanto al modelo, las variables que tuvieron mayor asociación con reflujo anormal-fueron: pacientes adultos mayores a 59.4 años, incremento en las unidades de IMC, pirosis, regurgitación, sexo masculino y un diagnóstico previo de hernia hiatal. La regurgitación no mostró un valor p significativo, pero se encontró que fue predictora, y por lo tanto, se incluyó en el modelo. En curva ROC el área bajo la curva fue de 0.677.

Conclusión: Por lo anterior, se considera que las 6 variables descritas, la probabilidad de confirmación de GRE anormal es del 67.7%.

Palabras Clave: reflujo gastroesofágico, reflujo laringofaríngeo, prevalencia, pH impedanciometría, valor predictivo.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) es una patología de alta prevalencia alrededor del mundo. Se pueden encontrar síntomas de reflujo extraesofágico (REE) como dolor torácico, laringitis, dolor esofágico, tos, disfonía, y goteo posnasal. El diagnóstico se vuelve retador dado que los síntomas de reflujo extraesofágico se pueden dar simultáneamente a los síntomas comúnmente presentados en el RGE, así como hay pacientes que solo presentan síntomas extraesofágicos. El reflujo laringofaríngeo se define como el flujo reverso de contenido gástrico (ácido clorhídrico, pepsina, sales biliares y otras proteínas gastrointestinales) a la laringofaringe entrando en contacto el tejido de la vía aerodigestiva superior generando una reacción inflamatoria secundaria. La prevalencia del reflujo laringofaríngeo es difícil de determinar dado que no existe un Gold Standard para su diagnóstico (2). Por lo tanto, se requiere tener en cuenta una alta sospecha clínica de esta entidad que junto con una pH-impedanciometría esofágica permiten confirmar su sospecha, además de descartar diagnósticos diferenciales utilizando pruebas endoscópicas y valoración especializada. De esta manera, es una entidad que continúa en estudio constante dado el alto impacto que tiene en términos de costo y calidad de vida su manejo (1).

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

El reflujo gastroesofágico (RGE) es una patología de alta prevalencia alrededor del mundo; una enfermedad con un alto impacto económico, social, físico y mental. No solo cursa con síntomas comunes como lo son la regurgitación, epigastralgia, pirosis, entre otros; sino también puede encontrarse con síntomas extraesofágicos como se observa en el reflujo laringofaríngeo (RLF). Este se caracteriza por un desorden del equilibrio ácido-base en la vía aerodigestiva superior que lleva a síntomas como disfonía, tos crónica, odinofagia, aclaramiento vocal, aumento de movilización de secreciones, escurrimiento posterior, globus faríngeo y disfagia, se ha reportado una prevalencia en crecimiento del 20 al 60% en Estados Unidos y representa aproximadamente el 10% de la consulta de otorrinolaringología (1) (3).

Adicionalmente, se considera que los costos de tratar el RLF son de aproximadamente 50 billones de dólares anuales 5.6 veces más altos que el reflujo gastroesofágico (4,5) Dados los obstáculos para el diagnóstico de la enfermedad, asociado a que sólo aproximadamente la mitad de los pacientes presentan mejoría con el tratamiento, se observa una baja satisfacción por parte de los pacientes que padecen de reflujo laringofaríngeo. El problema principal se centra entre el desbalance que existe entre la alta prevalencia de la enfermedad y su carga adyacente y la falta de criterios, escalas y métodos diagnósticos precisos. Coherentemente, el reflujo laringofaríngeo se convierte en un reto clínico importante para los médicos tratantes.

JUSTIFICACIÓN

Tanto el reflujo gastroesofágico como el reflujo laringofaríngeo, son patologías de alta morbilidad a nivel mundial. Constituyen implicaciones perjudiciales para la salud física y mental de los pacientes que las padecen. Asimismo, tienen una carga económica muy alta para los pacientes y las aseguradoras; lo cual se traduce en una falta de productividad. Por lo anterior, se consideran problemas de salud pública. El diagnóstico del RLF es un desafío para los médicos tratantes, ya que no sólo no existe un *gold standard* para los pacientes, sino los síntomas son irregulares, con baja sensibilidad y especificidad (5).

La mayoría de los síntomas que se observan en el RLF tales como la tos, odinofagia, sensación de carraspeo y globus faríngeo también se pueden ver en otras entidades clínicas alérgicas, infecciosas, autoinmunes, entre otras (6). Consecuentemente, dirigir una terapia adecuada se convierte en un reto adicional para los médicos, dado que se convierte en un ensayo de prueba y error con medicamentos y otras medidas terapéuticas. El presente estudio, pretende analizar la asociación entre los síntomas de RLF con el diagnóstico de RGE, en relación a los hallazgos en la pH e impedanciometría. Con base a los resultados en este estudio, a futuro se podrán realizar estudios que reporten el requerimiento de estudios clínicos complementarios para el diagnóstico, investigaciones que definan un para el diagnóstico preciso, o que fijen un tratamiento estándar en pacientes con reflujo laringofaríngeo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la capacidad de predicción de las variables clínicas (historia clínica) para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico patológico en pacientes con síntomas de reflujo laringofaríngeo?

HIPÓTESIS

- **Hipótesis Alterna H_i :**

Hay asociación entre las variables clínicas y demográficas con el diagnóstico de reflujo patológico, en pacientes con síntomas laringofaríngeos.

- **Hipótesis Nula H_0 :**

No hay asociación entre las variables clínicas y demográficas con el diagnóstico de reflujo patológico, en pacientes con síntomas laringofaríngeos.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la asociación de los síntomas extraesofágicos con el resultado positivo de la pH impedanciometría para reflujo gastroesofágico patológico, en una cohorte de pacientes en un centro de referencia en gastroenterología en la ciudad de Bogotá desde 2019 hasta 2022.

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de la población estudiada.
- Encontrar el valor predictivo de la historia clínica para el diagnóstico de reflujo patológico.
- Evaluar la asociación entre los síntomas de reflujo laringofaríngeo con el diagnóstico de reflujo gastroesofágico confirmado por pH impedanciometría.
- Definir posibles variables sociodemográficas que se asocien a reflujo laringofaríngeo.
- Comparar los diferentes parámetros de pH - impedanciometría esofágica en pacientes con síntomas típicos y atípicos de reflujo gastroesofágico.

MARCO TEÓRICO

El reflujo gastroesofágico (RGE) es una patología de alta prevalencia alrededor del mundo, se estima que en Estados Unidos de 25 a 75 millones de personas se ven afectadas por RGE, y de los afectados aproximadamente 13% utilizan medicamentos para disminuir sintomatología (1). Se caracteriza por síntomas como dolor abdominal de predominio en epigastrio, asociado a pirosis, regurgitación y emesis. Adicionalmente, se pueden encontrar síntomas de reflujo extraesofágico (REE) como dolor torácico, laringitis, dolor esofágico, tos, disfonía, y escurrimiento posterior, entre otros. Los síntomas de reflujo extraesofágico se manifiestan, en algunos casos, simultáneamente a aquellos comúnmente presentados; por lo tanto, el diagnóstico correcto es un gran desafío en el escenario de la práctica actual. Hoy en día se considera que el RGE es un problema de salud pública debido a sus implicaciones económicas, a la disminución de productividad que produce y a la carga prestacional que genera en los sistemas de salud. Se considera que el tratamiento de esta patología tiene un costo anual de aproximadamente \$971 USD por paciente (1).

Dentro de las manifestaciones extraesofágicas se encuentra el reflujo laringofaríngeo (RLF), descrito desde 1990 (5). El reflujo laringofaríngeo se define como el flujo reverso de contenido gástrico (ácido clorhídrico, pepsina, sales biliares y otras proteínas gastrointestinales) a la laringofaringe entrando en contacto con el tejido de la vía aerodigestiva superior generando una reacción inflamatoria secundaria (2). Incluye síntomas tales como: disfonía, tos crónica, odinofagia, aclaramiento vocal, aumento de movilización de secreciones, escurrimiento posterior, globus faríngeo y disfagia. La prevalencia del RLF es tan importante que se le atribuyen del 10 - 30% de las consultas en el servicio de otorrinolaringología. Sin embargo, la prevalencia del RLF es difícil de determinar dado que no existe un *gold standard* específico para su diagnóstico y por lo tanto, estimar una cifra exacta de pacientes con esta patología no es posible (7).

Epidemiología

Algunas publicaciones mencionan que el RLF afecta del 20% al 60% de la población en Estados Unidos y otros artículos la describen del 1% al 30% de los casos, en donde solo 1/3 de estos pacientes presentan síntomas clásicos de RGE (2). Se considera que está involucrado en el 75% de pacientes con síntomas otorrinolaringológicos refractarios. El RLF es una de las patologías inflamatorias crónicas más frecuentes del tracto aerodigestivo superior; sin embargo, hay un desconocimiento global sobre la prevalencia e incidencia de la misma dadas las limitaciones para su diagnóstico y tratamiento (5).

Koufman et al., realizó un estudio prospectivo de 5 meses de duración, donde incluyeron 113 pacientes con alteraciones de la voz o síntomas de RLF, y se les realizó pH con impedanciometría por 24 horas. Los resultados arrojaron que el 69% de los pacientes cursaron con síntomas y hallazgos de RLF y el 50% de los pacientes obtuvieron un resultado positivo (8). La incidencia y prevalencia del RLF aumenta en países occidentales, en donde el consumo de comida procesada, obesidad y alimentos ácidos es mayor (9).

Fisiopatología

Se considera que la manifestación laríngea del RGE está relacionada con la teoría de la microaspiración, en donde se evidencia una lesión ácido-péptica directa de la laringe por reflujo esofagofaríngeo o por la teoría del reflejo esófago – bronquial, en donde existe una acidificación del esófago distal a través de reflejos mediados por el nervio vago (1). La lesión de la mucosa aerodigestiva se da por el contacto con el ácido gástrico, las sales biliares y la pepsina, generando inflamación crónica que contribuye a los síntomas previamente nombrados. La pepsina, es una enzima digestiva con actividad máxima a un pH de 1.5 a 2.5. La actividad enzimática de la pepsina se neutraliza en ambientes básicos, lo cual permite una adecuada interacción de la misma con receptores en la superficie celular. La superficie celular capta y transporta a través de vesículas intracelulares, realizando actividad proteolítica y posterior daño intracelular (4). Se considera que el daño en el tejido de la mucosa puede darse por una alteración que lo afecte directamente o por evidencia de endocitosis mediada por receptores. Múltiples estudios han demostrado la capacidad de la pepsina de incitar la expresión de genes proinflamatorios, cambios carcinogénicos y de oncogenes incluyendo el Keratin 84 (KRT84) y MALAT 1 (transcriptor 1 asociado al

adenocarcinoma con metástasis pulmonar). El reflujo de la pepsina hacia la laringe con la consecuente transferencia de pepsina hacia el citoplasma de las células laríngeas y la posterior activación en los orgánulos celulares con rangos de pH más bajos que el lumen, son desencadenantes importantes en la fisiopatología del reflujo laringofaríngeo (1).

Es fundamental destacar que las barreras fisiológicas que protegen la vía aéreo digestiva de la lesión por reflujo son: el esfínter esofágico inferior y superior (10), así como los mecanismos del esófago para manejar adecuadamente el contacto con la secreción ácida del estómago: la producción de anhidrasa carbónica y su peristalsis (5). Los mecanismos previamente mencionados no se encuentran en la laringe, de manera que, la mucosa laríngea es más susceptible a lesionarse dado que carece de los mismos factores anatómicos que resguardan el estómago (5). Lo anterior, explica la razón por la cual se observan pacientes con síntomas de RLF sin evidencia de RGE. Asimismo, se ha descrito también la influencia de factores anatómicos que desencadenan RGE. Tseng et al. comparó 89 pacientes con RLF con 63 pacientes sin la patología, encontrando que los pacientes con diagnóstico de RLF tienen un esfínter esofágico superior e inferior más corto y que la porción del esófago intraabdominal es más corta ($P < 0.01$), con presiones de relajación del esfínter esofágico inferior más altas ($P = 0,011$). En este estudio concluyen que el consumo de alcohol, el aumento en la edad, la mayor presión de relajación en el esfínter esofágico inferior y la longitud del esfínter esofágico superior son factores de riesgo independientes para esta patología (10).

La enfermedad por RLF se desencadena por alteraciones microscópicas y macroscópicas de la mucosa del tracto aerodigestivo superior; la activación de la cascada inflamatoria provoca una irritación de la mucosa, la cual a su vez crea una hipersecreción de moco dado que la pepsina disminuye la expresión de mucina y secreción de bicarbonato (7). Esa acumulación de moco desencadena síntomas como el escurrimiento posterior, globus y carraspeo; y posteriormente, esto crea síntomas como tos crónica y disnea. Asimismo, la inflamación de la mucosa del tracto digestivo superior puede inducir disfagia y odinofagia. La disfonía se relaciona con propiedades biomecánicas de las cuerdas vocales que produce alteraciones en la calidad de la voz. Adicionalmente, se han encontrado relacionadas lesiones benignas en las cuerdas vocales asociadas a la irritación secundaria a la secreción de pepsina. Asimismo, se ha encontrado una mayor susceptibilidad a la disfonía por RLF en mujeres que en hombres, secundario a diferencias anatómicas e histológicas de este sexo (11).

Manifestaciones clínicas

Dentro de la literatura médica se han descrito múltiples manifestaciones en vía aérea superior por el RLF, como son: la tos crónica, globus faríngeo, carraspeo y aumento en la producción de secreciones. Se ha estudiado a profundidad la disfonía, encontrando alteraciones en los parámetros acústicos y de la percepción subjetiva de la voz, con mejoría reportada posterior al uso de inhibidores de bomba de protones, sin embargo, los estudios al respecto tienen metodología variable, lo que dificulta su análisis (11).

En cuanto a la frecuencia de los síntomas se considera que al menos el 75% de los pacientes con RLF cursan con globus, carraspeo, disfonía y escurrimiento posterior, siendo estos los síntomas más comunes del reflujo laringofaríngeo. Dore et al., reportó que los síntomas otorrinolaringológicos predominantes en el RLF son el globus en un 39% de los pacientes, eructos 26%, tos 24% y disfonía 23% (12). En cuanto a los hallazgos en los signos clínicos, se observa que los más importantes son: la hipertrofia posterior de comisuras, engrosamiento de la mucosa laríngea y el eritema laríngeo (9). Es importante tener en cuenta que la prevalencia de estos síntomas y signos pueden variar según sexo y edad del paciente (13).

Aguilar et al., reportó que, en cuanto a los hallazgos endoscópicos, los más frecuentes fueron el eritema laríngeo (97.4%), seguido del edema y la hipertrofia de la comisura posterior (ambos 94.8%); y los menos frecuentes fueron el granuloma y el moco espeso endolaríngeo. Adicionalmente, compararon los hallazgos endoscópicos entre pacientes sintomáticos y asintomáticos y no se encontró ninguna diferencia significativa (14). Se debe tener en cuenta que la sintomatología previamente descrita también se encuentra en otras condiciones clínicas tales como trastornos de la motilidad esofágica, gastroparesia, cáncer de esófago o gástrico, enfermedad coronaria, diferentes procesos alérgicos y autoinmunes (15).

Diagnóstico

El diagnóstico del RLF es un reto, dado que existen limitaciones importantes para el diagnóstico del mismo tales como: la falta de un patrón de oro, *gold standard*, la inespecificidad de los síntomas asociados y la variabilidad de los síntomas según los pacientes (1). Para el RGE, la

monitorización ambulatoria del pH durante 24 horas se consideraba el mejor estudio para el diagnóstico, pero estudios recientes han demostrado que no es fiable en pacientes con síntomas de RLF, dado que existe una falta de consenso sobre los límites normales del pH y el número de eventos para diagnosticar RLF (1).

Ulualp et al, reportó que los pacientes con RLF documentado por monitoreo de pH no tenían mayor probabilidad de responder a la terapia con IBP que los pacientes sin reflujo documentado (16). Dado que en la actualidad no existe un *gold standard* para el diagnóstico de RLF, una adecuada historia clínica se vuelve un pilar fundamental para su diagnóstico. Se han propuesto escalas de valoración de síntomas de RLF, así como de los hallazgos endoscópicos y pruebas que miden tanto el tono como el pH a nivel esofágico. En primer lugar, existen cuestionarios para asesorar los síntomas, tales como la Escala de Belafsky, la cual consiste en 8 apartados con un rango de puntuación de 0 y 26, en donde un puntaje mayor a 13 es sugestivo de RLF, dado que este puntaje se asocia a un pH menor de 4, con aproximadamente 63% de sensibilidad y 67% de especificidad (2) Aguilar et al., reportó que el promedio de puntos en pacientes asintomáticos fue de 8.50 ± 3.21 , y en los sintomáticos fue de 10 ± 2.48 ; ninguna de las dos mediciones implicó diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.117$) (14).

Entre las pruebas diagnósticas tenemos: la *endoscopia de la vía aérea*, donde se puede visualizar de forma adecuada las erosiones y lesiones de la mucosa. Sin embargo, la sensibilidad, especificidad y el valor predictivo positivo es bajo, requiere sedación en la mayoría de los casos y tiene un alto costo. La *laringoscopia* no requiere sedación y se puede realizar una visualización directa de la laringe; sin embargo, no muestra con detalle los signos de reflujo y por lo tanto, puede existir tanto un subdiagnóstico como un sobrediagnóstico. La *monitorización del pH*, se puede realizar de forma rápida, es relativamente no invasiva, se realiza vigilancia en el tiempo y se realiza de forma ambulatoria; sin embargo, requieren de un catéter y puede tener hasta un 30% de falsos negativos. La *impedanciometría* es de fácil acceso para realizar, es relativamente poco invasiva, se cuenta con un monitoreo continuo ambulatorio y mide gas y reflujo líquido en ácidos y no ácidos, asociado al pH. Este último es ampliamente usado para el diagnóstico de RGE y por ende, una gran cantidad de los pacientes con clínica de RLF se les realiza impedanciometría. Sin embargo, no está exento de limitaciones importantes como lo son que requiere de un catéter para su realización, el reporte de falsos negativos es desconocido pero se considera que es parecida a la

del pH, la relevancia clínica es desconocida cuando el resultado es anormal o cuando el paciente recibe IBP previamente (1,15).

Dentro de los diagnósticos diferenciales encontramos: la motilidad esofágica, gastroparesia, cáncer de esófago o gástrico, enfermedad coronaria, diferentes procesos alérgicos y autoinmunes. Del mismo modo, la fiebre, la fatiga y el inicio agudo de síntomas clínicos son más indicativos de un origen infeccioso, mientras que los síntomas más sistémicos con afectación articular o erupción podrían indicar causas autoinmunes (15) Por lo tanto, una historia clínica detallada es fundamental para el diagnóstico, incluidos los factores que pueden predisponer a un paciente al RGE, como el consumo de tabaco; dieta (refrescos, alimentos picantes, alimentos grasos); consumo de alcohol; y ciertos fármacos como los bloqueadores de los canales de calcio, nitratos y esteroides (1).

Tratamiento empírico

La *Sociedad Americana de Gastroenterología* (AAG), aconseja no realizar un diagnóstico empírico de RLF, con mejoría clínica posterior a un ciclo de IBP, excepto en los casos de síntomas típicos de RLF. Lo anterior, fue una recomendación sustentada dado que se observó un incremento de diagnósticos de RLF por parte del personal médico de forma empírica (5). A pesar de que existen investigaciones que demuestran mejoría de sintomatología con tratamiento empírico de IBP, existen otros, que reportan diferencias estadísticamente significativas con el placebo (17).

Karkos et al., realizó una revisión sistemática del tratamiento empírico con IBP para síntomas de RLF, donde se pone en duda que ésta pueda ser una manera de confirmar el diagnóstico en estos pacientes. 6 estudios controlados y aleatorizados no demostraron una diferencia significativa con el uso de IBP 2 veces al día por 8 a 16 semanas comparado con el placebo (17). Krause et al, describe cómo se han realizado estudios doble ciego controlados sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas a las 16 semanas o 12 meses, de la misma manera describe que los diferentes reportes y meta análisis realizados frente a este tema muestran resultados mixtos, lo que refleja la importante variabilidad el diseño de los estudios con respecto a la dosis, frecuencia y molécula utilizada, así como la respuesta mixta de los pacientes dependiendo de sus condiciones de base, lo que dificulta extrapolar estos resultados a la práctica diaria (5).

Inspección endoscópica de la vía aérea

Una de las herramientas clínicas más utilizadas para el diagnóstico del RLF, es la inspección endoscópica de la vía aérea tanto como la nasofibrolaringoscopia como la estroboscopia laríngea. La nasofibrolaringoscopia es un procedimiento que se realiza haciendo uso de un endoscopio, el cual se introduce a través de las fosas nasales, pudiendo observar con detalle cada porción desde la nasofaringe hasta la laringe. Su objetivo principal es obtener una imagen en tiempo real, de las diferentes porciones anatómicas del tracto aéreo superior, para así poder encontrar alteraciones macroscópicas tales como lesiones en la mucosa, traumas, tumores, infecciones, entre otras (18).

Por otra parte, la estroboscopia laríngea es un instrumento que se utiliza para estudiar las fases de movimiento de las cuerdas vocales por medio de una luz, la cual es interrumpida o pulsada. Existen dos modalidades de estroboscopia: dinámica o estática. La dinámica cae en diferentes puntos de cada ciclo de fonación, creando una imagen promedio del patrón de vibración de las cuerdas vocales en varios ciclos de movimiento. En la modalidad estática cada pulso cae en el mismo punto de cada ciclo vocal creando una impresión de imagen fija. Es un método diagnóstico indispensable para lesiones estructurales mínimas laríngeas como las que se encuentran en el RLF (19).

Por medio de las herramientas mencionadas, en los pacientes con reflujo laringofaríngeo se pueden observar los siguientes cambios patológicos: cambios irritativos en la mucosa oral, hiperemia de la pared faríngea posterior, cambios en amígdalas linguales, pseudosulcus, secreciones espesas en la glotis, eritema y edema de la mucosa interaritenoides, cuerdas vocales con bordes libres irregulares, aumento de patrón vascular, entre otras (7) . Las herramientas previamente mencionadas, son de gran utilidad para descartar otras causas de síntomas de vía aérea superior tales como: lesiones neoplásicas, reflujo postnasal, alteraciones alérgicas o cambios por enfermedades autoinmunes (20).

Escalas clínicas

La historia clínica juega un papel fundamental para el diagnóstico del reflujo patológico, dado que con un cuestionario minucioso, se puede llegar a reconocer las características clínicas y demográficas del paciente que puedan apuntar, con una adecuada sensibilidad, al diagnóstico de

reflujo patológico. Belafsky et al., desarrolló unas escalas clínicas llamadas Reflux Finding Score y Reflux Symptom Index, las cuales son utilizadas para los pacientes con síntomas extraesofágicos del RGE. Tienen como objetivo agregar valor a la historia clínica de un paciente con sospecha de RLF. El Reflux Finding Score requiere de la presencia de una imagen tal como la nasofibrolaringoscopia o la estroboscopia para llenar las características imagenológicas en los pacientes con estos síntomas. Por su lado, el Reflux Symptom Index, solo tiene en cuenta características de síntomas referidos por los pacientes como los son: ronquera, goteo postnasal, dificultad para pasar alimentos sólidos y líquidos, tos, disnea, dolor torácico, entre otras. Un puntaje del Reflux Symptom Index mayor o igual a 13 es clínicamente significativo y por lo tanto, puede ser indicativo de enfermedad por reflujo importante (21).

pHmetría con impedanciometría esofágica.

La pHmetría combinada con la impedanciometría se considera una herramienta diagnóstica principal en el diagnóstico de RLF. La pHmetría esofágica, es una técnica utilizada desde 1969, popularizada en el año 1974 por el cirujano De Meester, a través de una sonda que se introduce a nivel nasal, consta de dos sensores de pH y múltiples electrodos de impedanciometría a lo largo del esófago proximal y distal, así como en la faringe (20,22) Normalmente, el electrodo inferior está a 5 cm del esfínter esofágico inferior. Estos electrodos se calibran en una solución buffer ácida (pH entre 1 y 4) y un buffer neutro (pH 7) (22). A través de esta técnica se mide directamente el pH en el esófago. Considerándose un episodio ácido como una caída de pH menor de 4.0 (15).

La impedanciometría, es una técnica que mide la oposición de la corriente eléctrica entre dos electrodos. Esta herramienta detecta el paso del bolo a través del esófago, independientemente del pH, medir la impedancia en múltiples lugares puede determinar la dirección del movimiento del bolo basado en la diferencia temporal entre la entrada y salida del bolo o gas en cada canal definiéndolo como anterógrado o retrógrado (23). Cuando se usan en combinación, la pHmetría combinada y la impedanciometría aportan información del transporte del bolo alimenticio o el gas con respecto a los cambios en la manometría en relación al pH, que además se pueden correlacionar con un diario de síntomas (15). Para ambas pruebas no existen valores de corte claros para RLF, a diferencia del RGE donde sí existen. Hasta el momento los valores normales se han derivado de estudios observando características de voluntarios asintomáticos, de manera que, aún no existen criterios diagnósticos estándar al utilizar estas pruebas (4,5). Aun así, la pHmetría asociada al uso

de la impedanciometría tiene una sensibilidad del 70 – 80%, con una tasa de falsos negativos del 20 a 50%, haciéndolo el método más objetivo para el diagnóstico de RLF hasta este momento (9).

Monitoreo de pH orofaríngeo

Otra herramienta utilizada actualmente para el monitoreo del pH laringofaríngeo es el dispositivo *Restech*, que es una cánula de un solo canal que mide el pH orofaríngeo en forma líquida y aerosolizada de 24 a 48 horas, guiado por una luz LED que se posiciona detrás de la úvula y que hace una medición dos veces por segundo del pH, capaz de detectarlo en forma de aerosol. Esta envía información de vía inalámbrica hacia un receptor, donde también se registran información clínicamente relevante para el paciente. Weitzendorfer et al. realizó un estudio en 70 pacientes, reportando que el monitoreo de pH orofaríngeo tiene una mayor sensibilidad en el diagnóstico de RLF que la pH-impedanciometría, sin embargo, realizó una comparación con otras medidas objetivas y subjetivas como: monitoreo de pH impedanciometría, Reflux Symptom Index, Reflux Finding Score y el Gastrointestinal Quality of Life Index, sin encontrar una correlación significativa (24).

Detección de pepsina salivar

También se puede detectar la pepsina en la orofaringe a través de la saliva con la prueba *PepsinCheck* (para EEUU) o *PepTest* (fuera de EEUU) que utiliza el inmunoensayo, también se ha descrito a través del ELISA o Western Blot. Las muestras se recolectan al despertar en la mañana, antes de cada comida, antes del cepillado de dientes, una hora postprandial y 15 minutos posterior al inicio de síntomas de RLF. El fabricante ha dispuesto un punto de corte mayor a 16 ng/mL como positivo, aunque no existe un punto de corte claramente definido en la literatura (5).

Un metaanálisis realizado en el año 2018 por Wang et al. en el que se tomaron 11 estudios, evidenció que la detección de pepsina salivar tiene una sensibilidad del 64% y una especificidad del 68%, con una razón de verosimilitud positiva de 2.0 y una razón de verosimilitud negativo de 0.54, por lo que tiene un valor moderado en el diagnóstico de RLF (25). Se habla también del papel relevante que podría tener la detección de otras sustancias como la tripsina y las sales biliares en la saliva, sin embargo, esto aún está en investigación. Por lo anterior la detección de pepsina salivar ha sido incluida en algunos protocolos para el diagnóstico de RLF; sin embargo, no se encuentra

disponible en todos los lugares y su resultado se debe evaluar en conjunto con las demás pruebas diagnósticas mencionadas previamente (9).

Manejo

Existen múltiples modalidades de manejo para el RLF, que deben aplicarse según la necesidad específica de cada paciente. La modificación del estilo de vida tiene un papel importante en el tratamiento de la enfermedad por reflujo patológico. En cuanto a la dieta, existen datos que sugieren que podría haber una correlación entre el desarrollo de reflujo y la los alimentos salados, el chocolate, los alimentos grasos y las bebidas gaseosas, por lo tanto, disminuir su consumo es la primera recomendación dietaria. Adicionalmente, se debe recomendar comer en menores cantidades y de forma pausada. Los alimentos ricos en fibra disminuyen el reflujo patológico y por lo tanto son ampliamente recomendados. El consumo de cigarrillo predispone a desarrollar dicha patología, por lo tanto, en pacientes con síntomas relacionados se considera importante disminuir el consumo del mismo. Adicionalmente, se recomienda dormir en posición lateral izquierda, con una elevación mínima de la cabecera, dado que reduce el desarrollo de síntomas de reflujo nocturno. Asimismo, los síntomas de reflujo se observan con menos frecuencia en personas con actividad física regular y de leve a moderada. Por último, en pacientes con síntomas de reflujo patológico y un IMC mayor a 25, se recomienda bajar de peso dado que esto contribuye en gran medida al empeoramiento de los síntomas (26). Los cambios en el estilo de vida se consideran el manejo inicial y coadyuvante a las demás terapias para el manejo sintomático de RLF (27).

Lechien et al., evaluó el impacto de hacer cambios en la dieta junto con el tratamiento con IBP encontrando que los pacientes tienen mayor mejoría cuando se hacen las dos cosas juntas que solo con la terapia farmacológica (9). Se ha demostrado que bajar de peso y evitar el consumo de tabaco mejora de forma importante la sintomatología asociada al RLF, asimismo, elevar la cabecera de la cama en la noche, evitar comidas 2 horas antes de dormir disminuye el tiempo de exposición ácida en el esófago, por lo que estas recomendaciones se extienden al manejo de RLF (27). Estudios realizados por Koufman y Johnston han sugerido que la dieta baja en ácidos y el consumo de agua alcalina (pH 8.8), puede beneficiar pacientes con RLF (8). La adherencia a estas medidas puede ser limitada y, ha mostrado igualarse al manejo farmacológico con IBP, con un impacto sobre el peso del paciente, que puede llevar a un beneficio global de la enfermedad (2).

Farmacoterapia

Los inhibidores de bomba de protones como el Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol y Dexlansoprazol, inhiben de forma irreversible la enzima H^+/K^+ ATPasa, que es responsable de la secreción del ácido clorhídrico de las células parietales. Los inhibidores de bomba de protones se consideran la base para el tratamiento farmacológico para RGE. Existen otros medicamentos para el tratamiento de RGE y el RLF tales como: Cimetidina, Ranitidina, Famotidina y Nizatidina, los cuales son efectivos en 80% de los pacientes con RGE, pero sólo en el 50% de pacientes con RLF (4). Estos medicamentos reducen la producción de ácido a través de la inhibición de los receptores histaminérgicos en las células parietales. Sin embargo, este es solo un mecanismo de producción de ácido, teniendo en cuenta que la faringe es más sensible al contacto con el ácido comparada al esófago, por lo que se requiere mayor supresión para mitigar los síntomas laríngeos (4).

Los medicamentos se utilizan en mayor medida para reflujo leve o moderado, en pacientes en los que se desea disminuir la exposición a IBP, generalmente se desarrolla tolerancia o taquifilaxia a las 2 semanas de utilizarlos y no son tan efectivos como las alternativas descritas anteriormente, por lo que no consideran para tratamiento a largo plazo (5). Aunque los IBP son el manejo principal para esta entidad, su eficacia varía entre 18% a 87%, teniendo en cuenta que los estudios realizados muestran variabilidad en la forma en la que se ha hecho el diagnóstico, así como en la duración y dosis del tratamiento (5). Se considera mejor la dosis de 2 veces al día, así como un tiempo de 2 a 3 meses teniendo en cuenta los efectos a largo plazo de los IBP como lo son el aumento en riesgo de fracturas, eventos cardiovasculares, deficiencias nutricionales y aumento de probabilidad de neumonía por *C. difficile* (5) Adicionalmente, los pacientes con reflujo no ácido o mixto pueden ser refractarios a estos medicamentos. Dado que hay poca evidencia de la utilidad del tratamiento de IBP en la vía aérea superior, se considera que no se debe dar como tratamiento empírico a no ser que se asocien a síntomas de RGE (4).

Otros medicamentos utilizados son la Metoclopramida y Cisaprida que aumentan la presión en el esfínter esofágico inferior y aceleran el aclaramiento del ácido y vaciamiento gástrico. Su uso ha disminuido dado el riesgo de efectos adversos raros pero serios. Pueden ser usados en pacientes con reflujo que tienen síntomas dispépticos concomitantes como náuseas, vómito y distensión abdominal. La Cisaprida fue removida del mercado de EEUU en el 2000 debido a reportes de

arritmias cardíacas y muerte asociada al uso de medicamentos, por lo anterior, no es recomendable para el tratamiento de RLF (4) Una revisión sistemática, demostró que son efectivos los antihistamínicos o los antagonistas de receptores de H₂, sin embargo, estos resultados no son significativos estadísticamente (5).

La pepsina es importante en la fisiopatología de RLF como mediador de inflamación y cambios neoplásicos, por lo que se considera un objetivo importante para el tratamiento; sin embargo, hay poca evidencia de su eficacia. Se han identificado dos mecanismos para dar manejo de la pepsina: inactivación irreversible y antagonismo sobre su receptor. Actualmente se encuentra disponible comercialmente el *Pepstatin A*; sin embargo, su farmacocinética y características hidrosolubles los hace un candidato subóptimo por el momento (4). Por lo anterior, es difícil encontrar un manejo preciso para los pacientes con RLF y es fundamental continuar investigando sobre medidas farmacológicas que puedan mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Tratamiento quirúrgico

La funduplicatura laparoscópica y aumento endoscópico de esfínter esofágico inferior, son las opciones quirúrgicas más confiables para el manejo RGE hasta el día de hoy. La cirugía de *Nissen* demostró mejoría en los pacientes con RGE refractarios a manejo con IBP o en pacientes con RLF y hernia hiatal (5). La funduplicatura transoral, es un procedimiento que se realiza en pacientes con hernia hiatal de más de 2 cm, la cual ha mostrado resultados prometedores en el control de la regurgitación y síntomas extraesofágicos, con resultados sostenidos hasta 5 años (5). Sin embargo, para la eficacia en el manejo del RLF se muestra resolución de síntomas en rangos de 63% a 85% de los pacientes. Esta variabilidad se puede deber a diferencias en las características de los pacientes y en la técnica quirúrgica (4). Consecuentemente, la cirugía tiene una utilidad mayor en pacientes con síntomas de RGE como la pirosis y sujetos con pH menor a 4, con una probabilidad del 90% de mejoría sintomática. En pacientes con síntomas de RLF, se ha demostrado mejoría en pacientes con sintomatología severa o asociada a síntomas típicos de RGE. Existen otras alternativas para RLF como la radiofrecuencia para el aumento del esfínter esofágico inferior o el aumento magnético de Linx; sin embargo, éstas requieren de más investigación para ser utilizadas con mayor seguridad en estos pacientes (4,5).

METODOLOGÍA

ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

- Tipo de estudio: Estudio observacional analítico cross sectional o de prevalencia, en pacientes de una cohorte en un centro especializado en Gastroenterología.
- Variable dependiente: Reflujo Patológico (RP)

Esta variable dicotómica es definida en función del tiempo de exposición ácida (TEA), el resultado diagnóstico de la prueba (RD) y los episodios de reflujo total (ERT) que se conciben como la suma de los episodios de reflujo proximal y distal.

Es importante reconocer al TEA como una variable continua no negativa y el RD como una variable categórica que varía entre “Normal”, “Reflujo Ácido” y “Reflujo Hipersensible” y por lo tanto toma los valores entre 1 a 3 respectivamente. Dicho esto, la variable dependiente se define como sigue:

$$RP = \begin{cases} 1 & \left\{ \begin{array}{l} TEA \geq 6 \\ 4 \leq TEA < 6 \wedge (RD = 3 \vee ERT \geq 80) \\ 0 \text{ en otro caso} \end{array} \right. \end{cases}$$

- Variables independientes:

Todas las variables clínicas o demográficas que refieran características de los pacientes

POBLACIÓN

- Muestra: Se tomaron los registros de 2.688 pacientes que asistieron enero de 2019 y mayo 2022 al centro de referencia en gastroenterología *Gutmédica* – Instituto de Salud Digestiva en Bogotá, remitidos por presentar sospecha de reflujo gastroesofágico con sintomatología extraesofágica en vía aérea superior. El tamaño de esta muestra fue el resultado de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión aplicados a los más de 4.000 registros iniciales. Por otra parte, se garantizó la unicidad de cada uno de los pacientes ingresados

en la base de datos a través del conteo distintivo de los registros por medio del número único de identificación del afiliado al interior de la entidad.

- Criterios de inclusión, registros de pacientes:
 - Mayores de edad.
 - Remitidos con síntomas de vía aérea superior para realización de estudio pH-impedanciometría en el centro de referencia.

- Criterios de exclusión, registros de pacientes:
 - En tratamiento con IBP dentro de los últimos 10 días.
 - Con lesiones en vía aérea superior.
 - Con tumores de cabeza y cuello.
 - Con antecedentes gastrointestinales como: cirugía gástrica o esofágica previa.
 - Con trastornos motores esofágicos mayores: acalasia, contractilidad ausente, trastornos espásticos.
 - Con historia clínica incompleta en cuanto a las variables que se tuvieron en cuenta para el estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio de corte transversal, en el que se utilizó una cohorte de 2.688 pacientes del centro de gastroenterología *Gutmedica* en Bogotá, Colombia desde enero del 2019 hasta mayo del 2022. De forma retrospectiva, se observaron los datos obtenidos desde una base de datos otorgada por la institución en cuestión y se realizó la limpieza de la misma en consecución con los criterios de inclusión y exclusión. Adicionalmente se rechazó el uso de variables muy poco pobladas y de las cuales no era posible realizar una inferencia que pudiera ser plenamente sustentable.

Posteriormente, la base de datos fue importada en el software R versión 4.2.2. a través de la herramienta de interfaz RStudio versión 2022.07.02 y se determinó la correlación e independencia de variables a través del coeficiente de correlación de Pearson para variables continuas y a través del coeficiente de correlación de Spearman para variables categóricas. Es importante mencionar que las variables que ingresaron en el ejercicio tuvieron unas características válidas para cumplir con los supuestos de independencia y multicolinealidad.

En la variable de episodios de reflujo proximal fue necesario imputar información faltante (2.08%) a través de la técnica del K-nearest neighbor. Esta técnica se basa en un método de clasificación supervisada donde todo el conjunto de observaciones es dividido en familias o clases de datos con características semejantes y posteriormente a los datos faltantes se les realiza la imputación como la mediana de la clase de pertenencia. Una vez realizada esta imputación se procede a realizar el análisis de dispersión de las variables continuas a través del gráfico de cajas y bigotes con el fin de validar el supuesto de supuesto de los valores atípicos o extremos. De este análisis resultaron 4 datos con edades y pesos extremos los cuales fueron imputados con la mediana general de la variable correspondiente.

Para las variables cuantitativas continuas se realizó un análisis de normalidad a través del estadístico de Shapiro-Wilk. Adicionalmente, se realizó un análisis bivariado cuya finalidad fue obtener un reporte del grado de asociación entre el conjunto de variables categóricas explicativas con respecto a la variable objetivo a través de la prueba Chi-cuadrado. Asimismo, para las variables continuas se realiza un test de homogeneidad de varianzas a través de la prueba de Fligner, en adición a lo anterior y dado que las variables no tienen su origen en una distribución normal, se realiza la prueba de Wilcoxon con el fin de comparar la medias y establecer asociación.

Con el fin de validar el supuesto de la relación lineal entre las variables explicativas y el logit de la variable de respuesta, se realizó un análisis gráfico para garantizar la estructura sigmoide de la variable de respuesta en relación con las variables de entrada.

Con el fin de dicotomizar la variable edad, se determinó un punto de corte en 59.4 años haciendo uso de un método de *machine learning* supervisado no paramétrico llamado árbol de decisión. Este método usado para tareas de clasificación en las cuales es necesario establecer una estructura jerárquica de decisión, se basa fundamentalmente en el uso del estadístico *Impureza de Gini*. Una vez validados los supuestos de su incorporación, se realizó una regresión logística con las variables significativas del estudio y el modelo final se llevó a cabo haciendo uso de la variable edad de forma categórica, debido a que el poder predictivo del modelo se incrementa notablemente en comparación con la expresión continua de la variable, lo anterior fue validado a través de la curva ROC de cada uno de los modelos analizados.

Finalmente, sobre el modelo de regresión logística se realizó un análisis de los factores de inflación de la varianza y de la curva ROC con el fin de identificar el mejor modelo al que posteriormente se le realizaría un análisis de calibración a través de la prueba de Hosmer Lemeshow y la prueba Breusch-Pagan con valores pertinentes para la validación de todo el modelo.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

A continuación, se realiza una descripción de las variables incluidas en el estudio, su naturaleza o escala de medición y los posibles valores nominales de su definición.

Tabla 1. Definición de variables

Variable	Definición	Escala de medición	Forma de reportar resultado
Sexo	Sexo del paciente (mujer u hombre).	Cualitativa, nominal	F/M/I
Edad	Edad del paciente medida en años.	Cuantitativa continua	Edad en años
IMC	Índice de masa corporal determinado como el “cociente entre peso en kilogramos y la talla en metros” (28).	Cuantitativa continua	Peso/talla ²
Asma	“Enfermedad heterogénea, generalmente caracterizada por inflamación crónica de las vías respiratorias, definida por síntomas de sibilancias, dificultad para respirar y/o tos” (29).	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)

Variable	Definición	Escala de medición	Forma de reportar resultado
Hipotiroidismo	“Afección por una subproducción por parte de la glándula tiroidea de hormona tiroidea” (30).	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Diabetes	“Afección crónica que aparece cuando el páncreas no es capaz de producir suficiente insulina o cuando el organismo no consigue utilizar la insulina que produce” (31).	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Hipertensión arterial	“Una presión arterial sistólica y/o diastólica por encima de niveles fisiológicos (hipertensión arterial)”.	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)

Variable	Definición	Escala de medición	Forma de reportar resultado
Pirosis	“Sensación de quemazón dolorosa detrás del esternón que surge del estómago y puede irradiarse desde la zona del epigastrio hasta la garganta” (32).	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Tos	“Acto reflejo o voluntario mediante el que se origina una veloz corriente de aire en las vías respiratorias, que expulsa al exterior su contenido” (19).	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Regurgitación	“Regreso sin esfuerzo del contenido alimentario a través del esófago, hasta la orofaring”e.	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Carraspera	“Cierta aspereza de la garganta, que obliga a toser” (21).	Cualitativa nominal	Si (1)/No (0)

Variable	Definición	Escala de medición	Forma de reportar resultado
Globus faríngeo	“Sensación de cuerpo extraño en la garganta”.	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Disfonía	Pérdida del timbre normal de la voz por trastorno funcional u orgánico de la laringe.	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Eructos	“Expulsión de aire o gas desde el estómago o esófago a través de la boca” (22).	Cualitativa, nominal	Si (1)/No (0)
Dolor torácico	“Cualquier molestia o sensación anómala presente en la región del tórax” (23).	Cualitativa nominal	Si (1)/No (0)
Epigastralgia	Presencia de dolor en región del epigastrio.	Cualitativa nominal	Si (1)/No (0)
Disfagia	Dificultad o imposibilidad completa para deglutir alimentos.	Cualitativa nominal	Si (1)/No (0)

Variable	Definición	Escala de medición	Forma de reportar resultado
Hernia hiatal	“Afección en la cual una porción del estómago se extiende a través de una abertura en el diafragma ubicado en el tórax” (24).	Cualitativa nominal	Si (1)/No (0)
Episodios de reflujo distal	Número de episodios detectados a través del sensor distal reflujo distal.	Cuantitativa Discreta	Número de eventos
Episodios de reflujo proximal	Número de episodios de reflujo detectados en sensor proximal.	Cuantitativa Discreta	Numeroso de eventos

Variable	Definición	Escala de medición	Forma de reportar resultado
Resultado diagnóstico	Un número de episodios de reflujo ácido menor de 40 en 24 horas es considerado normal. Por otra parte, un número mayor de 80 es considerado anormal. Cuando se presentan más de 80 episodios de reflujo ácido se establece diagnóstico de ERGE aun cuando el TEA esté en un rango no concluyente o zona gris (entre 4 % y 6 %).	Cuantitativa Discreta	Normal Reflujo ácido Reflujo hipersensible
Tiempo de exposición ácida	Hace referencia al tiempo en que el esófago se expone a un pH menor de 4, y se correlaciona con la presencia de RGE.	Cuantitativa continua	Porcentaje de tiempo de exposición (%)

Variable	Definición	Escala de medición	Forma de reportar resultado
Reflujo patológico	<p>Resultado de pH e impedanciometria.</p> <p>Tiempo de exposición ácida > 6 (Zona gris 4 - 6)</p> <p>Zona gris 4–5.9: >80 eventos en 24 horas y/o asociación sintomática positiva.</p>	Cualitativa nominal	Si (1)/No (0)

TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fuentes de información

- Historia clínica del paciente.
- Reporte de pH e impedanciometría.
- Base de datos suministrada por el centro de gastroenterología.

Instrumento de recolección de información

- Historia clínica de los pacientes realizada en *Gutmédica* Cuestionario de recolección de síntomas, software *Sinfonym*.
- Reporte de pH e impedanciometría.

Proceso de obtención de la información

La información se recoge por parte del médico gastroenterólogo que realiza la PH e impedanciometría, con la ayuda de una auxiliar de enfermería que gestiona las bases de datos. El archivo que contenía la base de datos fue recibido en formato Excel y se mantuvo en un disco de almacenamiento en poder de los investigadores. El back-up fue realizado por el centro de gastroenterología.

CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

En este estudio, se pueden encontrar los siguientes sesgos:

Información: La información se tomó directamente de las de historias clínicas de los pacientes y esta depende de la calidad de la información que proporcione cada persona, así como del nivel de detalle que utilice el médico tratante durante el registro de la misma. Dicha información se consolidó en una base de datos y la misma fue entregada a los investigadores y co-investigadores de la presente investigación.

Selección: La población que se toma es población atendida directamente por Gutmédica, centro de referencia en gastroenterología en Bogotá, probablemente la muestra que llega a este centro, tenga algunas características socioeconómicas y clínicas amplias para el contexto colombiano puesto que allí llega población de todos los regímenes del sector salud y de todos los estratos sociales. Sin embargo, esta población no es representativa en un espectro de inferencia más amplio al nacional.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se encuentra conforme con la Declaración de Helsinki, Fortaleza Brasil 2013 y sus principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. La ejecución del proyecto se realizó por personal profesional especializado en diversas áreas de la salud, con conocimiento, experiencia y especialización en gastroenterología, otorrinolaringología y áreas relacionadas, y con autorización de las instituciones respectivas. La privacidad del paciente no se verá afectada y su identidad no se requiere en ningún momento del estudio.

Esta investigación contará con las consideraciones establecidas en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de las “Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud, que la clasifica como una investigación sin riesgo, dado que se realizó la toma de la información de una base de datos establecida codificada, en la que no se realizó ninguna intervención. De la misma manera, dado que este estudio cumple con estas características, se acoge a lo establecido en la pauta 10 de CIOMS 2016, para una dispensa del consentimiento informado por el Comité de Ética en Investigación (CEI).

De acuerdo con los diferentes principios de la bioética, se consideran las siguientes aplicaciones:

Respecto al principio de beneficencia: El principio del estudio es generar una correlación entre los síntomas de la vía aerodigestiva superior y la presencia de reflujo gastroesofágico patológico, con la finalidad de generar mayor certeza diagnóstica en los pacientes y así definir el mejor tratamiento.

En cuanto a la no maleficencia, el examen realizado no representa una intervención que modifique el tratamiento del paciente ni conlleva a riesgo mayor para la condición vital del paciente.

En relación con la justicia, se considera que la realización de la pH e impedanciometría para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico, es un estudio necesario y hacer parte del protocolo de manejo, por lo que este recurso se utiliza de manera justa.

Finalmente, según el principio de autonomía, los pacientes firman una autorización de *habeas data* para el manejo de sus datos personales y se protege su identidad en todo momento. No se realizará ningún tipo de comportamiento que se considere persuasivo, los datos se trabajaran de una base de datos disociada, en la que cada paciente se trabajará de forma anónima asignándole un número.

Durante este estudio se contribuirá al diagnóstico de una patología en vía aérea que es de ocurrencia común, definir el valor que tienen las manifestaciones clínicas en los pacientes, permite definir la probabilidad de realizar un tratamiento empírico utilizando los síntomas en vía aérea como herramienta y evitando el sobreuso de recursos y tratamientos de forma innecesaria.

La base de datos final, los scripts técnicos y toda la información que de esta investigación se derive, estará en poder de Gutmedica en cabeza del investigador principal, quien será responsable de la custodia de la misma, tiempo de retención, lo cual es según las resoluciones 1995 de 1999 y 839 de 2017, así como el protocolo de destrucción de la información. Igualmente, el grupo de investigación y el investigador principal responderá por el cumplimiento de la Ley 1581 de 2012 de Datos Personales y normatividad relacionada.

El protocolo de investigación correspondiente al presente trabajo fue evaluado por el CEI-UR de la Universidad, que se aprobó en comunicación del 26 de junio de 2023 con serial de radicado DVO005 2351-CV1741 y que quedó consignado en el acta 507, que dispensó a los investigadores del Consentimiento Informado y se anexa concepto.

Conflicto de intereses: Investigador principal asociado a Gutmedica.

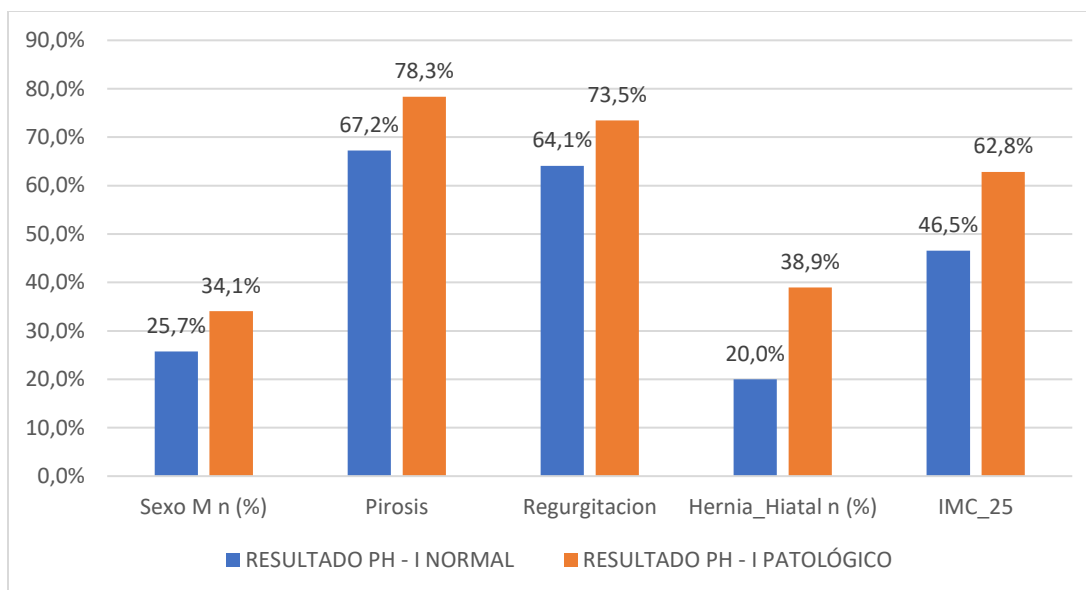
RESULTADOS

La siguiente tabla contiene el resumen de las variables usadas en el estudio y su asignación porcentual con respecto al desenlace de RGE. Nótese que el RGE anormal está asociado a la existencia del reflujo patológico mientras que el RGE normal es denominado así debido a que todos los pacientes de la muestra presentan síntomas gastroesofágicos previamente descritos.

Tabla 2. Descripción de variables

VARIABLES	RGE		VALOR-P
	NORMAL	ANORMAL	
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS			
Sexo			
<i>Sexo F n (%)</i>	1829 (74,2)	149 (65,9)	0,006
<i>Sexo M n (%)</i>	633 (25,7)	77 (34,1)	0,006
<i>IMC media (SD)</i>	25,2 (3,89)	26,2 (3,29)	0,000
<i>Edad media (SD)</i>	52,8 (13,8)	56,2 (13,9)	0,000
SÍNTOMAS n (%)			
<i>Pirosis</i>	1655 (67,2)	177 (78,3)	0,001
Tos	1350 (54,8)	128 (56,6)	0,602
<i>Regurgitación</i>	1577 (64,0)	166 (73,4)	0,005
Dolor_Toracico	1089 (44,2)	109 (48,2)	0,247
Disfagia	862 (35,0)	86 (38,0)	0,360
Carraspera	1768 (71,8)	167 (73,8)	0,505
Epigastralgia	1496 (60,7)	143 (63,2)	0,459
Sabor_Amarga	1335 (54,2)	119 (52,6)	0,650
Globus	1353 (54,9)	123 (54,4)	0,878
Disfonía	431 (17,5)	45 (19,9)	0,365
Eructo	1034 (41,9)	90 (39,8)	0,526
Hipo	184 (7,47)	21 (9,29)	0,324
COMORBILIDADES n (%)			
Diabetes	79 (3,20)	4 (1,76)	0,231
HTA	383 (15,5)	39 (17,2)	0,501
ASMA	80 (3,24)	9 (3,98)	0,556
Hipotiroidismo	312 (12,6)	33 (14,6)	0,407
EXÁMENES			
<i>Hernia_Hiatal n (%)</i>	492 (19,9)	88 (38,9)	0,000
Tiempo_Exp_Acida_2 media (SD)	0,8 (1,3)	13,2 (14,4)	0,000
Episodios_reflujo_distal media (SD)	46 (29,1)	93 (52)	0,000
Episodios_reflujo_proximal media (SD)	25,9 (21,2)	50 (29,8)	0,000
TOTAL PACIENTES	2462	226	

Figura 1. Variables



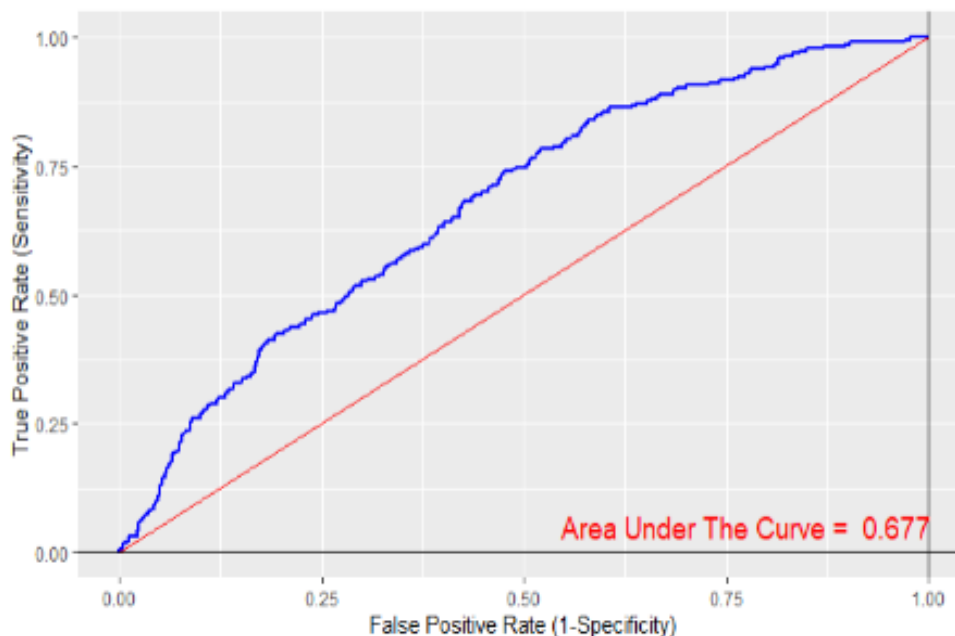
En la Tabla 1 y Gráfica 1 podemos observar las características sociodemográficas y clínicas que se tuvieron en cuenta en los pacientes de la muestra analizada. En cuanto a características sociodemográficas resultó significativo el índice de masa corporal (IMC) ya que, a mayor IMC, existe un mayor riesgo de desarrollar RGE. Asimismo, existe una ligera asociación entre el sexo masculino y el RGE. Las demás variables clínicas que resultaron importantes para verificar asociación fueron: mayor edad, presencia de pirosis, regurgitación y hernia hiatal. Según el estudio, solo el 8.4% de los pacientes remitidos para estudios de monitoreo por sospecha de reflujo laringofaríngeo patológico son los que realmente tiene el diagnóstico.

Tabla 3. Variables significativas para ser utilizadas en el modelo

Predictors	Odds Ratios	std. Error	CI	Statistic	p-value
(Intercept)	0.01	0.00	0.00 – 0.02	-9.94	<0.001
ADULTO	1.48	0.23	1.10 – 2.01	2.54	0.011
IMC	1.06	0.02	1.03 – 1.10	3.36	0.001
pirosis	1.53	0.28	1.09 – 2.20	2.38	0.017
regurgitacion	1.31	0.22	0.95 – 1.83	1.60	0.110
hernia hiatal	2.26	0.34	1.69 – 3.02	5.50	<0.001
sexo [M]	1.71	0.26	1.27 – 2.30	3.53	<0.001

Observations	2688
R2 Tjur	0.033
AIC	1.488.411

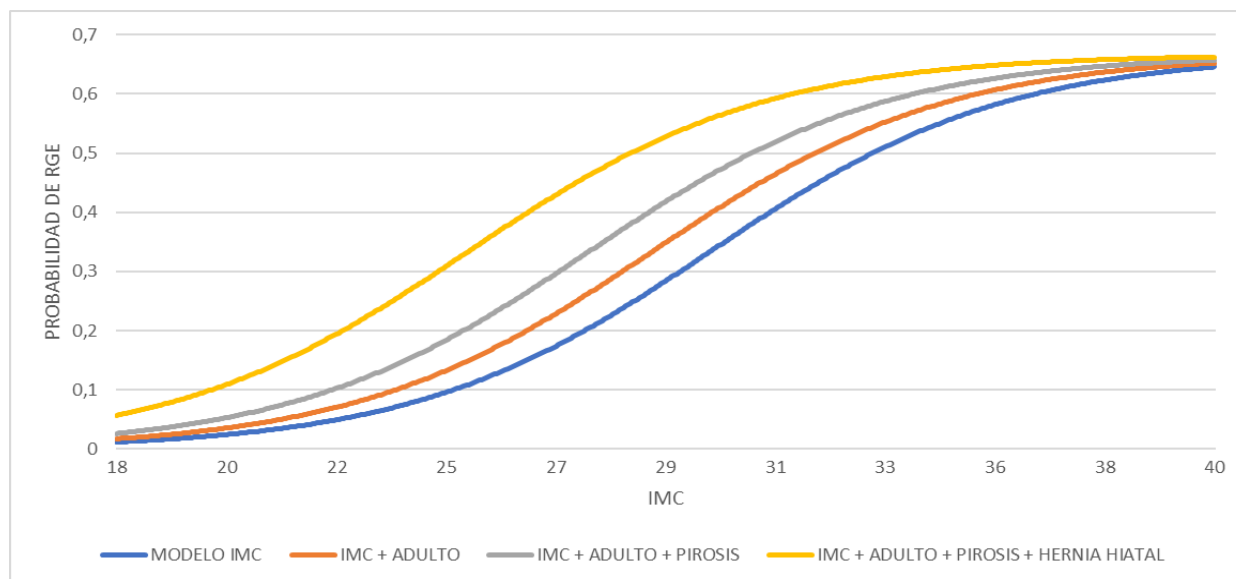
Figura 2 Curva R.O.C



La Tabla 2 resume las variables que resultaron significativas para el modelo. Consecuentemente, la *Tabla 2* es el resultado del modelo multivariado utilizado en el estudio, en donde se observaron las variables que tuvieron mayor asociación con el desenlace de reflujo anormal; las cuales fueron: pacientes adultos (mayores a 59 años), mayor IMC, presencia de pirosis, regurgitación, sexo masculino y un diagnóstico previo de hernia hiatal.

La regurgitación no mostró un valor *p* significativo, pero se determinó que es una variable que aporta a la descripción del fenómeno, mejora los valores predictivos haciendo que el modelo sea más estable y tiene plausibilidad biológica, por lo tanto, a consideración de los investigadores y expertos se incluyó en el modelo. Según la curva ROC se observa un área bajo la curva de 0.677; lo cual es equivalente a un valor predictivo de 67.7%. Por lo anterior se considera que teniendo en cuenta las 6 variables previamente descritas, se tendrá una probabilidad de éxito en la confirmación del diagnóstico de GRE anormal del 67.7%.

Figura 3 Adiciones de riesgo



La figura 3 describe la probabilidad de RGE como un fenómeno que se desencadena tras la acumulación de características clínicas. En esta, es posible observar una adición de riesgos de las variables que se tuvieron en cuenta en el modelo multivariado. Se observan 4 curvas exponenciales de forma sigmoide: la curva azul muestra la probabilidad creciente de presentar RGE en función del incremento del IMC. Análogamente, la curva naranja describe la probabilidad de desarrollar RGE teniendo en cuenta el efecto simultáneo de las variables IMC y que el paciente sea mayor de 59.4 años. Asimismo, la curva gris y amarilla muestran la adición del riesgo de pirosis y hernia hiatal, respectivamente.

DISCUSIÓN

La presente investigación clínico-científica, evaluó la asociación de diferentes variables con el resultado positivo en la pH-impedanciometría para reflujo gastroesofágico patológico en pacientes remitidos por síntomas aerodigestivos superiores. Se llevó a cabo en uno de los centros de referencia en motilidad esofágica más grandes de Colombia, con una muestra de 2,688 pacientes con síntomas aerodigestivos, la cual mostró que el 8.4% presentaron un resultado de pH impedanciometría positiva para reflujo gastroesofágico patológico.

El reflujo laringofaríngeo, como parte del espectro extradigestivo del reflujo gastroesofágico, es una entidad que ha cobrado cada vez más importancia dentro de las causas de síntomas de la vía aerodigestiva superior (3). Por lo anterior, el reflujo laringofaríngeo ha sido un tema de gran interés para los clínicos, especialmente en el área de la gastroenterología y otorrinolaringología, en donde los síntomas de reflujo son motivo de consulta frecuente. El diagnóstico del reflujo laringofaríngeo es un desafío para los médicos, ya que no sólo no existe un *gold standard* para los pacientes, sino que los síntomas son inespecíficos (5). Consecuentemente, el reflujo laringofaríngeo se convierte en un reto clínico fundamental. Parte de esta dificultad para el diagnóstico preciso de la patología, es que su fisiopatología no está del todo clara. Se conoce que comparte elementos comunes con el reflujo gastroesofágico: la debilidad del esfínter esofágico inferior y la acidificación esofágica mediadas por reflejos vagales; sin embargo, esto no ha podido ser demostrado de forma contundente, llevando al sobreuso de recursos diagnósticos, los cuales generan una sobrecarga para los sistemas de salud (1,5).

Dentro de los resultados obtenidos, se encontraron asociaciones estadística y clínicamente significativas, las cuales sugieren una posible transformación en el curso del diagnóstico y tratamiento empírico actualmente empleado. En primer lugar, se encontró que la presencia de hernia hiatal (OR 2.26 IC [1.69-3.02]) es el factor de riesgo más importante dentro de variables estudiadas para desarrollar reflujo laringofaríngeo. Se considera que la asociación que existe entre una hernia hiatal y reflujo patológico es posiblemente por la alteración de la barrera fisiológica para el ácido gástrico, debido a la migración del esfínter esofágico inferior (1). La misma asociación la encontró Kawanishi et al., donde describió que el 31.9% de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomático tenían hernia hiatal, situación que es prodrómica de esofagitis (9). En el 2019, Lechien et al., encuentra en una serie de 111 pacientes

con reflujo laringofaríngeo en 34.5% de los pacientes tenían hernia hiatal, contrastado con otros estudios que describen del 13% al 62%, describe que la hernia hiatal tiene una asociación positiva con el puntaje de De Meester, además de ser un factor de cronicidad y recurrencia para el reflujo patológico (13).

Dentro de otras diferencias anatómicas, Tseng et al., describió que el esfínter esofágico superior y el esfínter esofágico inferior son más cortos en los pacientes con reflujo patológico (4). Adicionalmente, se encontró una asociación con el sexo masculino (OR 1.71 IC[1.27-2.30]), presencia de pirosis (OR 1.53 IC[1.09-2.20], edad mayor a 59 años (OR 1.48 IC[1.10 - 2.01]) y la presencia de regurgitación (OR 1.31 IC[0.95 - 1.83]). La variable de regurgitación fue tomada en cuenta como variable predictora, debido a la importancia clínica que tiene en la manifestación del fenómeno y a que aporta al valor predictivo de la prueba de pH impedanciometría. En un estudio realizado por la Asociación Colombiana de Gastroenterología, describe que la presencia de estos síntomas tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 60%, así como que la pirosis tiene una prevalencia de 13.6% IC 95%: 12,50-14,60) y la regurgitación, del 16,9% (IC 95%: 15,74-17,99) en la población estudiada (7).

Asimismo, se tomó en cuenta la variable de índice de masa corporal como variable continua, con la cual se encontró una asociación (OR 1.06 IC[1.03 - 1.10]) que indica que el IMC también es factor de riesgo para el RLF. Esta asociación fue buscada en 2005 por Halum et al., donde no se evidenció relación entre los pacientes con reflujo laringofaríngeo y tener mayor IMC (8). Sin embargo, Lechien et al en el 2021, en un estudio realizado en 262 pacientes encontró que a mayor IMC, se encontraba más prevalencia de reflujo gastroesofágico, así como de eventos de reflujo ácido y del total de los mismos, describiendo que no solo el reflujo es más frecuente sino también es más severo, encontrando también que estos pacientes presentaban mayor severidad en los síntomas de RLF evaluados con los cuestionarios de reflujo. En este estudio también se encontró que los síntomas más frecuentes en la población obesa eran la dispepsia, regurgitación, odinofagia, náusea y dolor torácico. Esta se considera que esta situación es biológicamente plausible teniendo en cuenta que los pacientes obesos tienen insuficiencia del esfínter esofágico inferior y mayor ocurrencia de relajación del esfínter esofágico inferior (2).

Posteriormente, se realizó un modelo de regresión logística, con las variables previamente mencionadas, con un resultado de valor de predicción del 67.7%. Se considera que un paciente

masculino, mayor de 59 años, con un progreso constante de IMC, con diagnóstico de hernia hiatal y con síntomas de pirosis y regurgitación tiene un 67.7% de probabilidad de tener diagnóstico de reflujo laringofaríngeo patológico. La edad, se consideró una variable confusora, por lo que requirió estratificación. Se realizó una dicotomización de la variable, a través de un punto de corte situado en los 59.4 años, a través del uso de la metodología de árbol de decisión en el software Python. Dicha categorización fue motivada al observar que existe un 48% mayor de probabilidad de desarrollar RLF patológico, en las personas mayores de 59 años. De forma concordante, Tseng et al., describió que el aumento de la edad es un factor de riesgo para el reflujo gastroesofágico (10). Adicionalmente, se observó que el fenómeno se encontraba mejor descrito al categorizar dicha variable, puesto que el valor predictivo aumentaba y el modelo era más estable validado a través de las pruebas de calibración y homocedasticidad.

El presente estudio no encontró una relación significativa en síntomas como la tos, lo cual no es inesperado, ya que es un síntoma inespecífico, con baja sensibilidad y especificidad para reflujo laringofaríngeo. Al respecto, Decalmer et al., describió que los pacientes con tos crónica tienen menor concentración de pepsina en muestras de esputo, también demuestra que el 5.5 % de los pacientes con tos crónica tienen reflujo aumentado en el esófago proximal, que fue similar a los pacientes sanos evaluados (5%), encontrando como posible explicación que la tos despeja la vía aérea superior de la pepsina (6).

Cabe resaltar que, no se encontró asociación entre la presencia de RLF con síntomas como la disfonía, globus faríngeo, carraspera, hipo, epigastralgia y eructos. No obstante, Dore et al., reportó que los síntomas otorrinolaringológicos predominantes en el RLF son el globus en un 39% de los pacientes, eructos en el 26%, la tos en el 24% y disfonía en el 23% de los pacientes; sin embargo, en ese estudio el diagnóstico se hizo de forma endoscópica, teniendo en cuenta cambios de forma macroscópica y no microscópica con una pH impedanciometría.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se realizó únicamente en población colombiana, no se tuvo en cuenta personas de otros países, las cuales pueden presentar diferentes características sociodemográficas. Asimismo, solo se realizó en pacientes remitidos por algún tipo de sintomatología, no en pacientes completamente sanos y sin síntomas.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Las variables clínicas y socio demográficas juegan un rol fundamental a la hora de predecir la presencia de reflujo patológico en pacientes con síntomas y características particulares. Lo anterior se vuelve fundamental al momento de decidir iniciar manejo farmacológico empírico o tomar la decisión de ampliar estudios clínicos por medio de exámenes o imágenes. Es importante realizar una historia clínica precisa, donde se tengan en cuenta los antecedentes patológicos, clínicos, sociodemográficos, quirúrgicos y medicamentosos, así como una historia detallada de la sintomatología del paciente. La historia clínica es el pilar de un diagnóstico adecuado de RGE y RLF.

La mayoría de los síntomas que se observan en el RLF también se pueden ver en otras entidades clínicas: alérgicas, infecciosas, autoinmunes, entre otras. Consecuentemente, dirigir una terapia adecuada se convierte en un reto para los médicos. Por lo anterior, existe una sobrestimación en el diagnóstico del RLF patológico y esto conlleva a un uso desproporcionado e innecesario de IBPs.

Los IBPs tienen reacciones adversas a corto plazo tales como cefalea, diarrea o estreñimiento y náuseas; y a largo plazo como hipomagnesemia, deficiencia de B12, inhibición de absorción de hierro, incremento en el riesgo de neoplasias, entre otras.

El presente estudio, demostró que menos del 10% de los pacientes remitidos por síntomas aereodigestivos superiores presentaron reflujo gastroesofágico patológico. Por lo anterior, se recomienda únicamente iniciar tratamiento para RLF a aquellos pacientes que reúnen las asociaciones encontradas y posteriormente realizar seguimiento clínico con el fin de definir si es adecuado continuar el tratamiento empleado o realizar estudios de extensión como la pH impedanciometría. Asimismo, en pacientes con síntomas inespecíficos se considera importante ampliar los diagnósticos diferenciales, antes de inferir un diagnóstico precoz de RLF. Adicionalmente, se considera que se deben ampliar las investigaciones clínico-científicas frente a las asociaciones encontradas entre el RLF patológico y los síntomas descritos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Patel D, Vaezi MF. Normal esophageal physiology and laryngopharyngeal reflux. Vol. 46, Otolaryngologic Clinics of North America. 2013. p. 1023–41. DOI: 10.1016/j.otc.2013.08.010
2. Lechien JR, Bobin F, Muls V, Saussez S, Hans S. Laryngopharyngeal Reflux Disease is More Severe in Obese Patients: A Prospective Multicenter Study. *Laryngoscope*. 2021 Nov 1;131(11):E2742–8. DOI: 10.1002/lary.29676
3. Dhillon VK, Akst LM. How to Approach Laryngopharyngeal Reflux: An Otolaryngology Perspective. Vol. 18, Current Gastroenterology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2016. DOI: 10.1007/s11894-016-0515-z
4. Stabenau K, Johnston N. How I Approach Laryngopharyngoesophageal Reflux (LPR). *Curr Gastroenterol Rep*. 2021 Dec 1;23(12). DOI: 10.1007/s11894-021-00823-4
5. Snow G, Dhar SI, Akst LM. How to Understand and Treat Laryngopharyngeal Reflux. Vol. 50, *Gastroenterology Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 871–84. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.08.002
6. Spyridoulas A, Lillie S, Vyas A, Fowler SJ. Detecting laryngopharyngeal reflux in patients with upper airways symptoms: Symptoms, signs or salivary pepsin? *Respir Med*. 2015 Aug 1;109(8):963–9.
7. Humberto Jiménez Fandiño L, Mantilla Tarazona N, Andrés Ospina Díaz J, Surgeon Director M. Reflux laryngitis: an Otolaryngologist's perspective. 2011. DOI: 10.1097/01.MLG.0000162656.05715.57
8. Halum SL, Postma GN, Johnston C, Belafsky PC, Koufman JA. Patients with isolated laryngopharyngeal reflux are not obese. *Laryngoscope*. 2005 Jun;115(6):1042–5. DOI: 10.1177/0194599819827488
9. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. Vol. 160, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 762–82.
10. Tseng WH, Hsu WC, Hsiao TY, Wu JF, Lee HC, Wang HP, et al. Anatomical and physiological characteristics in patients with Laryngopharyngeal Reflux Symptoms: A case-control study utilizing high-resolution impedance manometry. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022 Jun 1;121(6):1034–43. DOI: 10.1177/0194599819827488

11. Lechien JR, Akst LM, Hamdan AL, Schindler A, Karkos PD, Barillari MR, et al. Evaluation and Management of Laryngopharyngeal Reflux Disease: State of the Art Review. Vol. 160, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. SAGE Publications Inc.; 2019. p. 762–82.
12. Dore MP, Pedroni A, Pes GM, Maragkoudakis E, Tadeu V, Pirina P, et al. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2007 Feb;52(2):463–8. DOI: 10.1007/s10620-006-9573-7
13. Lechien JR, Huet K, Khalife M, Fourneau AF, Finck C, Delvaux V, et al. Gender differences in the presentation of dysphonia related to laryngopharyngeal reflux disease: a case-control study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018 Jun 1;275(6):1513–24. DOI: 10.1007/s00405-018-4951-2
14. Aguilar EM. Hallazgos endoscópicos asociados con el reflujo faringolaríngeo en voluntarios asintomáticos y pacientes sintomáticos. Estudio comparativo. 2011.
15. Kellerman R, Kintanar T. Gastroesophageal Reflux Disease. Vol. 44, *Primary Care - Clinics in Office Practice*. W.B. Saunders; 2017. p. 561–73. DOI: 10.1016/j.pop.2017.07.001
16. Ulualp SO, Toohill RJ, Shaker R. Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2001;124(1):16–22. DOI: 10.1067/mhn.2001.112200
17. Karkos PD, Wilson JA. Empiric treatment of laryngopharyngeal reflux with proton pump inhibitors: A systematic review. Vol. 116, *Laryngoscope*. 2006. p. 144–8. DOI: 10.1097/01.mlg.0000191463.67692.36
18. por E, Elizabeth Zulema Tomas Gonzales de Palomino D. GUÍA DE PROCEDIMIENTO DE NASOFIBROLARINGOSCOPIA UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA DEL PACIENTE DE ESPECIALIDADES QUIRÚRGICAS-OTORRINOLARINGOLOGÍA.
19. Brunetto BM, Nazar RS. Estroboscopia y su aplicación clínica Stroboscopy and its Clinical Application.
20. Branski RC, Bhattacharyya N, Shapiro J. The Reliability of the Assessment of Endoscopic Laryngeal Findings Associated With Laryngopharyngeal Reflux Disease. *The Laryngoscope* Lippincott Williams & Wilkins, Inc; 2002. DOI: 10.1097/00005537-200206000-00016
21. Bhargava A, Varshney P, Saxena S, Shakeel M, Srivastava AP, Agarwal E. Role of Reflux Symptom Index and Reflux Finding Score in Evaluation of Treatment Outcome in Patients

- with Laryngopharyngeal Reflux. *International Journal of Phonosurgery & Laryngology*. 2017 Dec;7(2):39–43.
22. Huggo V, Pluma C, Vega López CA, Alain E, Aguilar E, Antonio O, et al. la pH-metría y la manometría esofágica como estudios útiles en Medicina Interna. Vol. 27, *Medicina Interna de México*. 2011.
 23. Del Mar M, Hernani T, Calatayud GÁ, Sánchez Sánchez C. Impedanciometría intraluminal multicanal esofágica: indicaciones y técnica. Vol. 11, *An Pediatr Contin*. 2013.
 24. Weitzendorfer M, Antoniou SA, Schredl P, Witzel K, Weitzendorfer IC, Majerus A, et al. Pepsin and oropharyngeal pH monitoring to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope*. 2020 Jul 1;130(7):1780–6. DOI: 10.1002/lary.28320
 25. Wang J, Zhao Y, Ren J, Xu Y. Pepsin in saliva as a diagnostic biomarker in laryngopharyngeal reflux: a meta-analysis. Vol. 275, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Verlag; 2018. p. 671–8. DOI: 10.1007/s00405-017-4845-8
 26. Dağlı Ü, Kalkan İH. The role of lifestyle changes in gastroesophageal reflux diseases treatment. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2017;28:S33–7. DOI: 10.5152/tjg.2017.10
 27. Richter JE, Velanovich V. ADVANCES IN GERD Nonmedical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. Vol. 11, *Gastroenterology & Hepatology*. 2015.
 28. Nuttall FQ. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. Vol. 50, *Nutrition Today*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 117–28.
 29. Global Initiative for Asthma Guidelines GINA.
 30. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014 Dec 1;24(12):1670–751.
 31. Suresh Lal B. DIABETES: CAUSES, SYMPTOMS AND TREATMENTS [Internet]. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/311562631>
 32. Roncero LP. Tema 2 Pirosis Farmacia Comunitaria. Vol. 30, 29 *Farmacia Profesional*. 2016.

ANEXOS

1. Árbol de decisión.
2. Acta del Comité de ética.
3. Autorización del centro de gastroenterología.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO SALA DE CIENCIAS DE LA VIDA

MIEMBROS

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
MÉDICO CIRUJANO; MSc. EPIDEMIOLOGÍA
PRESIDENTE

ALIX ROCIO BARRIOS MÉNDEZ
MÉDICO, MSc. EN EPIDEMIOLOGÍA
SECRETARIA TÉCNICA

GLEIDY VANESSA ESPITIA
FONOAUDIÓLOGA, MSc Y PHD EN CIENCIAS

RAMON FAYAD NAFFAH
LIC. EDUCACIÓN; PHD MATEMÁTICAS

JAID CONSTANZA ROJAS
BACTERIÓLOGA; MSc. SALUD PÚBLICA;
MSc. BIOÉTICA

KATHERIN QUINTERO PARRA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

ANDREA TORRES RUIZ
INGENIERA BIOMÉDICA; MSc ING. ELECTRÓNICA Y
DE COMPUTADORES

DAVID HERNANDO BARBOSA
MÉDICO; ABOGADO; MSc. ADMINISTRACIÓN DE
EMPRESAS; PHD CIENCIAS DE LA DIRECCIÓN

RODRIGO CABRERA PÉREZ
BIÓLOGO; PHD EN CIENCIAS MÉDICAS

YENNY MARCELA BARRETO
ENFERMERA; MSc. EN SALUD PÚBLICA;

MARTHA ISABEL BAUTISTA DUEÑAS
AUXILIAR ADMINISTRATIVA



DVO005 2351-CV1741

Bogotá D. C., 26 de junio de 2023

Doctor

LUIS FERNANDO PINEDA

Investigador Principal

Estudio: **“Manifestaciones clínicas predictoras de reflujo laringofaríngeo en adultos en un centro de gastroenterología en bogotá 2019 – 2022”.**

Bogotá, D. C.

Respetado Investigador,

El día 22 de junio de 2023, se realizó sesión en el Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR). Asistieron los siguientes miembros que cumplen con el quorum mínimo deliberativo de cinco personas:

- Alix Rocio Barrios, Secretaria Técnica
- Ramón Fayad
- Gleidy Vanessa Espitia
- Andrea Torres
- Yenny Marcela Barreto
- Rodrigo Cabrera Pérez
- David Hernando Barbosa
- Katherin Quintero

Una vez revisada su solicitud, el Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR) APRUEBA la realización del proyecto de investigación, junto con la documentación anexa. Por favor tenga en cuenta las siguientes recomendaciones.

El CEI-UR dispensa la firma de consentimiento informado por tratarse de una investigación retrospectiva y sin riesgo, de acuerdo a lo establecido en la Resolución 8430 de 1993, Título II, Capítulo 1, Artículo 16, Parágrafo primero

Especificar en el protocolo cómo será el manejo de la información, tiempo de archivo, procedimientos de custodia y disposición final, conforme con la reglamentación vigente. Una vez realizado el cambio enviar, para revisión y archivo en el CEI-UR.

DVO005 2351-CV1741
Página 1 de 2



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO SALA DE CIENCIAS DE LA VIDA

MIEMBROS

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
MÉDICO CIRUJANO; MSc. EPIDEMIOLOGÍA
PRESIDENTE

ALIX ROCIO BARRIOS MÉNDEZ
MÉDICO, MSc. EN EPIDEMIOLOGÍA
SECRETARIA TÉCNICA

GLEIDY VANESSA ESPITIA
FONOAUDIÓLOGA, MSc Y PHD EN CIENCIAS

RAMON FAYAD NAFFAH
LIC. EDUCACIÓN; PHD MATEMÁTICAS

JAID CONSTANZA ROJAS
BACTERIÓLOGA; MSc. SALUD PÚBLICA;
MSc. BIOÉTICA

KATHERIN QUINTERO PARRA
QUÍMICA FARMACÉUTICA

ANDREA TORRES RUIZ
INGENIERA BIOMÉDICA; MSc ING. ELECTRÓNICA Y
DE COMPUTADORES

DAVID HERNANDO BARBOSA
MÉDICO; ABOGADO; MSc. ADMINISTRACIÓN DE
EMPRESAS; PHD CIENCIAS DE LA DIRECCIÓN

RODRIGO CABRERA PÉREZ
BIÓLOGO; PHD EN CIENCIAS MÉDICAS

YENNY MARCELA BARRETO
ENFERMERA; MSc. EN SALUD PÚBLICA;

MARTHA ISABEL BAUTISTA DUEÑAS
AUXILIAR ADMINISTRATIVA


Para el Comité de Ética es importante acompañarlo durante la ejecución del estudio. Por favor no dude en contactarnos en caso de tener alguna inquietud o de necesitar apoyo para el análisis de alguna situación específica. De igual forma le recomendamos notificar cualquier modificación en la ejecución del estudio no expuesta en la aprobación inicial del proyecto.

Fecha de recepción del proyecto de investigación: 14 de junio de 2023

El concepto queda registrado en el acta N° 507 del CEI-UR.

Cordialmente,

Alix Rocio Barrios Méndez
ALIX ROCIO BARRIOS MÉNDEZ
Secretaria Técnica.
(CEI-UR)



c.c. Archivo
Proyectó: Martha Isabel Bautista

Este comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Igualmente, se siguen los acuerdos contemplados en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y de la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas. Recuerde visitar nuestra página web, en donde encontrará información actualizada de los procedimientos del Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario, así como cursos en ética de la investigación de acceso libre.
<https://urosario.edu.co/investigacion/comite-de-etica-en-investigacion>



Señores:

Universidad del Rosario

Bogotá D.C.

Asunto: Autorización evaluación trabajo de grado Doctora
Alejandra del Vecchio

Respetados:

Por medio de la presente como representante legal de la institución Centro de Enfermedades Digestivas Nit 830027806-8, autorizó a la Universidad del Rosario a realizar revisión por parte del comité de ética médica, del trabajo de grado desarrollado con la base de datos de los pacientes atendidos en nuestra institución en servicio de neurogastroenterología y motilidad.

Atentamente,


Adrianna Bonilla

C.C. 39694708

Representante legal Centro de Enfermedades Digestivas
Gutmédica