



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

Monitoreo continuo de
acidez esofágica (pHmetría 24 h)
interpretado como serie de tiempo

T E S I S
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (FÍSICA MÉDICA)

PRESENTA:
ROGELIO RIVERA LANDA

DIRECTOR DE TESIS
DR. RUBEN YVAN MAARTEN FOSSION
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR
DRA. CLAUDIA LERMA GONZÁLEZ
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS
DRA. GERTRUDIS HORTENSIA GONZÁLEZ GÓMEZ
FACULTAD DE CIENCIAS
M. EN C. MARIO ULISES PÉREZ ZEPEDA
POSGRADO EN CIENCIAS FÍSICAS

MÉXICO, D. F. ENERO 2015



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Al Dr. Ruben Yvan Maarten Fossion por su paciencia y disposición por compartir su vasto conocimiento conmigo, sin mencionar el financiamiento para la culminación del trabajo de tesis.

A las Dra's. Claudia Lerma y Hortensia Gonzáles y al M. en C. Ulises Pérez, miembros de mi comité tutor, por las ideas aportadas para la realización de este trabajo y su disposición para apoyarlo.

A mis sinodales Juan Carlos López Vieyra, Antonio Marcelo Juárez Reyes, Mathieu Hautefeuille y Jesús Flores Mijango, por su disposición de tiempo para revisar y hacer las correcciones necesarias al documento.

A mis compañeros y amigos antes y durante la maestría, quienes me apoyaron en gran medida; especialmete agradezco a mi compañero y amigo Iván D. M. M., quien cuando siendo apenas cuasi-conocidos se prestó a facilitarme herramientas de trabajo necesarias para esta maestría.

A mi novia, por los consejos y trucos para la redacción de este documento.

A la Dra. Brandan, por el apoyo brindado para acceder a este programa de posgrado y por sus aportes a mi conocimiento en el área de radioterapia.

Al programa de posgrado en Física Médica por la oportunidad...

Agradezco a la oficina de posgrado y a todos los que conforman el mecanismo administrativo de la misma, especialmente al Dr. Reyes, Coordinador (en turno) del PCF, por la paciencia ante mis frecuentes quejas y ayudar a solucionar los problemas de origen administrativo; a Esther, Guadalupe, Silvia e Isabel que siempre tuvieron la capacidad y paciencia para ayudarme con los trámites.

Agradezco al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP) por brindar apoyo económico y proporcionar el equipo de computo necesario para la realización de esta tesis; así mismo agradezco al personal de la oficina de trámites administrativos, especialmente a Eduardo, quien me ayudó con la adquisición de dicho equipo.

Agradezco el soporte financiero del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) con el proyecto número CB-2011-01-167441, y del Instituto Nacional de Geriátrica (INGer) con el proyecto numero DI-PI-002/2012.

Al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y al Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz por proporcionar los datos clínicos (pHmetrías de pacientes sintomáticos), sin los cuales esta tesis no habría sido posible.

Al Dr. Jerry D. Gardner, de Science for Organizations, por facilitarnos los datos de su investigación (pHmetrías de sujetos sanos), ya que sin estas series nuestros resultados no tendrían marco de comparación.

Al M. en C. Med. Mario Ulises Pérez Zepeda, personaje clave para el entendimiento de la parte médica de esta tesis.

Al M. D. Eduardo Cárdenas Cárdenas, estudiante que realiza su tesis de maestría en ciencias médicas con base en la estadística desarrollada en este documento (la otra cara de la moneda).

A los cuatro agradezco especialmente su disposición para generar un trabajo multidisciplinario alrededor de la enfermedad de reflujo gastroesofágico.

Dedicatoria

A mi novia, que sin su motivación no habría podido pasar por esta experiencia pos-gradual...

A mis padres y suegros por el apoyo brindado durante este tiempo.

A mis amigos, que más de una vez ofrecieron ayuda para superar obstáculos.

A todos mis profesores por todas las facilidades que ofrecieron para compartir sus conocimientos; especialmente al M. en C. Benjamín Leal por su gran aporte a mis conocimientos en protección radiológica.

A mi asesor, Ruben Fossion, ya que sin sus ideas este documento no existiría.

A tí, amable lector, que dedicas parte de tu valioso tiempo para echar un vistazo al trabajo...

Para todos ustedes, aquí va, un paso más ...

Resumen

Uno de los problemas que se presentan en el monitoreo de un observable fisiológico de algunos padecimientos específicos (como epilepsia, arritmias cardíacas o pirosis por reflujo esofágico) es que resulta difícil medir las observables fisiológicas de interés al paciente en el momento preciso en que tiene un episodio.

En las últimas décadas, los nuevos avances tecnológicos han permitido realizar el monitoreo continuo de muchas observables fisiológicas hasta durante 24 h a los pacientes; esto permite tener un registro completo de la observable en cuestión, incluyendo los sucesos en que el paciente pasa por un episodio patológico, lo cual deja la posibilidad de comparar medidas sanas y patológicas.

Sin embargo, para la interpretación adecuada de datos continuos, se requiere aplicar herramientas de series de tiempo, caos, fractales y complejidad. La serie de tiempo fisiológica mejor estudiada es el ritmo cardíaco, mediante un electrocardiograma, donde se ha observado pérdida de la variabilidad con envejecimiento y diferentes cardiopatías.

La enfermedad de reflujo gastroesofágico es un problema común en las personas mayores de 50 años, representa un importante porcentaje de consultas médicas al año y, aunque no es un padecimiento mortal como las patologías cardíacas, puede causar muchos problemas, ya sean económicos, familiares, laborales o personales, a quien la padece. El esfuerzo médico por dar un diagnóstico correcto y evitar tratamientos o, en el peor de los casos, intervenciones quirúrgicas innecesarias, ha generado el interés para la investigación científica. Y es que los métodos tradicionales utilizados para dar diagnóstico de este padecimiento, han presentado problemas que han conducido al paciente a pasar situaciones incómodas y dolorosas para él (ella) y sus cercanos (amigos, o familia).

Después de hacer pasar al paciente por una serie de pruebas que lo llevan a realizarse un pHmetría gastroesofágica, ésta es evaluada para diagnosticar el padecimiento de la mejor manera posible. La puntuación de DeMeester es el parámetro por excelencia para la evaluación de las pHmetrías, sus mediciones y comparaciones estadísticas hacen de este método una maquinaria cuasicompleta para lograr el objetivo médico del diagnóstico; sin embargo, los parámetros evaluados para la puntuación de DeMeester caen en la limitación de tomar promedios y desviaciones, medidas estadísticas estáticas que no siempre dan la información suficiente para distinguir entre pHmetrías de sujetos sanos y de pacientes sintomáticos.

En el presente trabajo de tesis, se propone analizar los datos recopilados en la pHmetría como una serie de valores equiespaciados y cambiantes a lo largo del monitoreo continuo del pH esofágico de 24 h, i.e., como una serie de tiempo; estos datos fueron proporcionados por el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), con autorización del Dr. Miguel Ángel Valdovinos Díaz, y por el Dr. Jerry D. Gardner (Science for Organizations). Los datos proporcionados por el INCMNSZ corresponde con las pHmetrías de un grupo heterogéneo de pacientes con varios síntomas gastrointestinales, mientras que los datos facilitados por el Dr. Gardner corresponde con las pHmetrías de un grupo homogéneo de sujetos sanos (no sintomáticos). A estos datos se les realizó un estudio retrospectivo, se investigó si el análisis dinámico de la base de datos, y la aplicación de dichas herramientas, podría dar mayor información estadística acerca de la distribución de los valores de acidez registrados en la pHmetría.

El método tradicional para efectuar un análisis de una serie de tiempo es el análisis espectral Fourier. El uso de estas herramientas ha tenido mucho éxito en el análisis del ritmo cardiaco, debido a esto, se intenta aplicar estas medidas estadísticas a otras series de tiempo de señales fisiológicas; específicamente, para este trabajo, se intenta aplicar en la pHmetría.

En esta tesis se desarrollaron diferentes maneras de analizar las series de tiempo pHmétricas. Además, aplicando una técnica diferente, Multifractal Detrended Fluctuation Analysis (MF DFA), se encontró que las series de tiempo de las pHmetrías presentan un comportamiento multifractal. La técnica mencionada logró distinguir diferentes grupos del comportamiento de las series pHmétricas de los pacientes sintomáticos, con una diferencia significativa del comportamiento observado en las series de tiempo de pHmetría de los sujetos sanos.

Adicionalmente, se realizó un análisis de comparación clínico llamado Curva ROC; dicho análisis fue realizado por el M. D. Eduardo Cárdenas en el marco clínico de su tesis de Maestría en Ciencias Médicas con base en la estadística desarrollada en esta tesis. El resultado del análisis fue que el método de multifractales puede diferenciar entre sujetos sanos, pacientes sintomáticos con ERGE y pacientes sintomáticos con TFD con una eficiencia del 85 %.

Con estos resultados, el paso siguiente será estudiar cómo se relaciona la estadística con las diferentes patologías del esófago, con las comorbilidades y con el envejecimiento. Para lograrlo, será necesario el planteamiento de un estudio prospectivo, con grupos de pacientes que tengan una sola patología bien determinada. El propósito de la investigación, planteada en esta tesis, es ayudar a los profesionales médico para llegar a un diagnóstico oportuno incluyendo la dinámica de la observable de la acidez esofágica (además de los momentos de la distribución) para, de esta manera, ayudar a los pacientes a recuperarse de sus síntomas con un tratamiento adecuado.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Un poco de historia	1
1.2. El tubo digestivo	2
1.3. Anatomía y fisiología	3
1.4. El esófago y el estómago	4
1.4.1. Histología esofágica	6
1.4.2. Peristalsis	7
1.4.3. Mecanismos de control neural	8
1.4.4. Hormonas gastrointestinales	13
1.4.5. Secreciones gástricas	14
1.5. Acidez y alcalinidad	15
1.6. Patologías del esófago	16
1.6.1. La pirosis	17
1.6.2. Epidemiología	17
1.6.3. Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)	18
1.7. Motivación	27
2. Series de tiempo	33
2.1. Distribuciones y momentos estandarizados	35
2.2. Análisis espectral Fourier en escala lineal	40
2.3. Análisis espectral Fourier en escala logarítmica	41
2.4. Análisis multifractal	51
3. Aplicación a la pHmetría	55
3.1. Análisis estático	55
3.1.1. Morfología de la distribución	57
3.1.2. Momentos estandarizados	60
3.2. Análisis dinámico	64
3.2.1. Series originales (pHmetría 24 h)	65
3.2.2. Análisis de incrementos (ΔpH)	66
3.3. Análisis multifractal	71
3.4. MF DFA vs análisis espectral Fourier	73

Índice general

4. Relación estadística-clínica	75
4.1. Relación con la edad	75
4.2. Relación estadística-patología	76
5. Conclusiones	79
Bibliografía	81

Capítulo 1

Introducción

1.1. Un poco de historia

El estudio del sistema digestivo no despertó ningún interés científico para su estudio en los tiempos de Galeno¹. En la antigüedad se creía que la función del intestino estaba limitada a proporcionar el quilo², que luego el hígado convertía en sangre. Si bien las estructuras del intestino se habían descrito con mucha exactitud, tal vez a partir de las observaciones hechas durante la caza de animales, recién en los siglos XVIII y XIX, se comenzó a conocer el funcionamiento del tracto gastrointestinal (Aunque también se tienen registros del aporte de Leonardo da Vinci³ [1] y sobre todo del padre de la anatomía Andrés Vesalio⁴ [2, 3]).

Uno de los avances en el conocimiento de la fisiología gastrointestinal se logró como resultado de un accidente. En 1822 William Beaumont, cirujano del ejército estadounidense, auxilió a Alexis St. Martin, un canadiense que había sufrido una herida de bala en tórax y abdomen. Aunque no esperaba sobrevivir, el joven St. Martin se recuperó y sus heridas cicatrizaron; sin embargo, el paciente quedó con una fístula⁵

¹Galeno de Pérgamo (Pérgamo, 130 A. D. - Roma, c. 200/216 A. D.), más conocido como Galeno, fue un médico griego. Sus puntos de vista dominaron la medicina europea a lo largo de más de mil años.

²El quilo es un fluido formado por bilis, jugo pancreático y lípidos emulsionados que se produce en el duodeno (primera porción del intestino delgado) del ser humano y otros vertebrados como producto de la digestión de las grasas de los alimentos ingeridos.

³Leonardo da Vinci (Leonardo di ser Piero da Vinci) fue un pintor florentino. Notable polímata del Renacimiento italiano (a la vez anatomista, arquitecto, artista, botánico, científico, escritor, escultor, filósofo, ingeniero, inventor, músico, poeta y urbanista) nació en Vinci el 15 de abril de 1452 y falleció en Amboise el 2 de mayo de 1519, a los 67 años.

⁴Andries van Wesel (Andrés Vesalio) (Bruselas, actual Bélgica, 31 de diciembre de 1514 - Zante, actual Grecia, 15 de octubre de 1564), autor de uno de los libros más influyentes sobre anatomía humana, *De humani corporis fabrica* (Sobre la estructura del cuerpo humano). Basó sus estudios anatómicos en la observación directa, rechazando algunos errores anatómicos presentes en la obra de Galeno, por lo que es considerado el fundador de la anatomía moderna.

⁵Una fístula es una conexión o canal anormal entre órganos, vasos o tubos.

Capítulo 1. Introducción

permanentemente abierta en su estómago. Beaumont quedó intrigado por este defecto en el paciente y lo utilizó como sujeto de prueba para estudiar el proceso de la digestión. Le hizo ingerir distintos tipos de alimentos y recolectó el contenido gástrico mediante un tubo que introducía a través de la fístula. Beaumont describió el movimiento del estómago y confirmó la presencia de ácido clorhídrico (HCl) y de un fermento, que luego se demostró era el resultado de la enzima proteolítica pepsina. Debido a este (des)afortunado accidente, Beaumont y St. Martin ganaron un lugar en la historia de la fisiología gastrointestinal [4].

En el campo de la investigación, más formalmente, Pavlov⁶ recibe el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1904 en reconocimiento de su trabajo en la fisiología de la digestión [5], a través del cual el conocimiento sobre aspectos vitales de su funcionamiento han sido transformados y ampliados.

1.2. El tubo digestivo

El sistema digestivo es muy importante para la subsistencia del organismo, en él se producen enzimas y hormonas que descomponen los alimentos ingeridos en moléculas más simples (de baja masa molecular), luego estas moléculas sirven como materia prima a la parte anabólica, del metabolismo, para sintetizar (mediante reacciones endonérgicas, que requieren energía) componentes celulares (biomoléculas)[6]. A través del tracto gastrointestinal entran al cuerpo nutrientes, vitaminas, minerales, electrolitos y agua.

El tracto gastrointestinal consiste en un largo tubo cuya luz⁷ se encuentra en la parte interna del cuerpo y cuyas partes actúan como interfase entre el medio interior y el medio exterior, su fisiología peristáltica tiene un comportamiento descrito por la ley de Laplace⁸; si bien el tracto gastrointestinal está ubicado dentro del cuerpo, en realidad consiste en un largo tubo cuya luz es una extensión del medio externo. Esta pared no permite la entrada de sustancias dañinas al cuerpo ni la pérdida de líquidos corporales de otras sustancias. El proceso de digestión y absorción de nutrientes requiere que a lo largo del tracto gastrointestinal, exista una cubierta epitelial sana e intacta que le permita resistir los efectos de sus propias secreciones digestivas. Este proceso también implica el movimiento de sustancias a través del tracto gastrointestinal a una velocidad que facilite la absorción y requiere la presencia de enzimas para la digestión y absorción de los nutrientes [7].

⁶Iván Petróvich Pávlov (Riazán, 14 de septiembre de 1849 - San Petersburgo, 27 de febrero de 1936) fue un fisiólogo ruso.

⁷La luz intestinal es el diámetro interno del intestino, la parte hueca central del tubo y en general de cualquier cilindro hueco.

⁸La ley de Laplace (en honor del físico y matemático francés Pierre Simon Laplace) es una ley física que relaciona el cambio de presiones en la superficie que separa dos fluidos de distinta naturaleza con las fuerzas de línea debidas a efectos moleculares. Para cilindros, $\Delta P = \frac{\sigma}{R}$, donde σ es la tensión superficial y R es el radio de curvatura perpendicular.

1.3. Anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal

A lo largo del tracto digestivo, los alimentos y otras sustancias se mueven con lentitud a medida que se van descomponiendo en forma sistemática en iones y moléculas simples para poder ser absorbidas en el cuerpo. En el intestino grueso (también conocido como colon)⁹ se acumulan los nutrientes que no han sido absorbidos y los desechos, que luego serán eliminados.

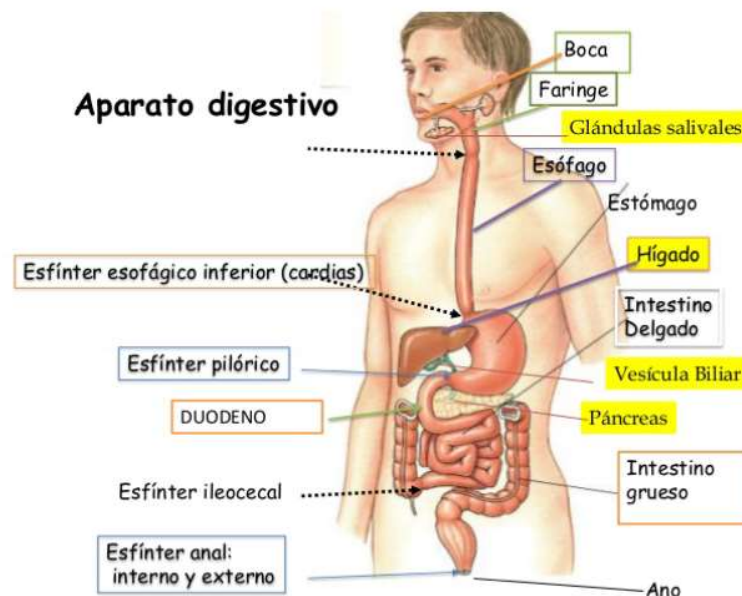


Figura 1.1: Anatomía del aparato digestivo. Tomada de la referencia [8]

El sistema digestivo se divide en 4 partes (ver figura 1.1):

1. La parte superior, que comprende boca, esófago y estómago, actúa como receptáculo para la incorporación y el pasaje de los alimentos.
2. La porción media consiste en el intestino delgado, donde se encuentran el duodeno, yeyuno e íleon. La mayor parte de los procesos digestivos y de absorción ocurren en el intestino delgado.

⁹El intestino grueso es la penúltima porción del tubo digestivo, formada por el ciego, el colon, el recto y el canal anal. El colon constituye la mayor parte del intestino grueso, mide unos 1.5 m de longitud y 6.5 cm de diámetro; extrae agua y sal de residuos sólidos antes de que sean eliminados del cuerpo.

Capítulo 1. Introducción

3. El segmento inferior, donde están el ciego, colon y recto, sirve como canal de almacenamiento y la eliminación de la materia fecal.
4. La cuarta porción está formada por los órganos accesorios, en los que figuran las glándulas salivales, hígado y páncreas. Estas estructuras producen secreciones digestivas que ayudan a degradar los alimentos y regulan la utilización y el almacenamiento de los nutrientes.

1.4. El esófago y el estómago

El esófago actúa como un conducto para el transporte de los alimentos desde la cavidad bucal hasta el estómago, consiste en un tubo muscular hueco colapsable entre las degluciones; tiene una longitud de 18 a 26 cm y la luz se distiende hasta 2 cm en sentido anteroposterior y 3 cm lateralmente para alojar el bolo alimenticio. Se halla ubicado detrás de la traquea, comienza en el extremo inferior de la faringe, a través de la cual recibe el alimento, y en el proceso de la deglución participa una serie de contracciones peristálticas (ver sección 1.4.2) que movilizan el alimento hacia el estómago.

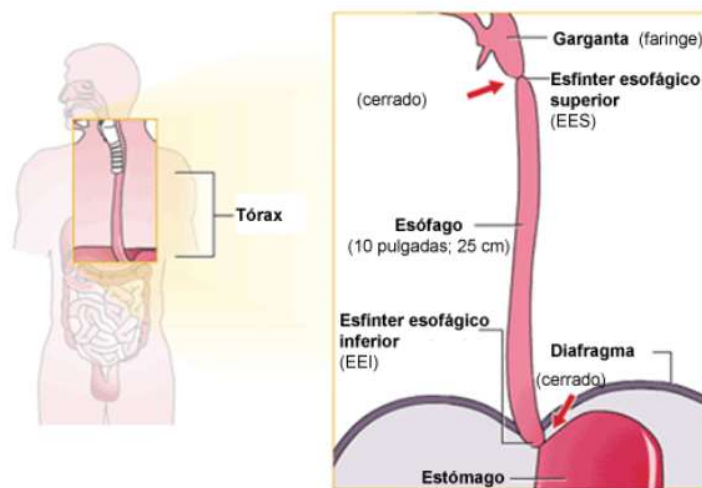


Figura 1.2: Anatomía del esófago. Tomada de la referencia [9]

En el esófago, la capa muscular es responsable de la función de transporte. Las paredes musculares del tercio superior del esófago están formadas por músculo estriado¹⁰

¹⁰El tejido muscular estriado es un tipo de tejido muscular que tiene como unidad fundamental el sarcómero, presenta estrías que están formadas por las bandas claras y oscuras alternadas del sarcómero. Es el encargado del movimiento de los esqueletos axial y apendicular, y del mantenimiento de la postura o posición corporal. El músculo estriado o esquelético se fija en los huesos o la piel por medio de prolongaciones fibrosas llamadas tendones.

Capítulo 1. Introducción

esquelético (de movimientos voluntarios); estas fibras musculares son reemplazadas en forma gradual por fibras de músculo liso¹¹ (de movimientos involuntarios) de modo que en el tercio inferior del esófago la capa muscular está compuesta únicamente por este tipo de músculo.

Los extremos superior e inferior del esófago funcionan como esfínteres¹². En su parte proximal, el esófago comienza donde el músculo constrictor inferior se fusiona con el cricofaríngeo, constituyendo una zona del músculo esquelético conocida funcionalmente como *esfínter esofágico superior* (EES)¹³. El EES se contrae en reposo y se crea una presión elevada que impide que el aire inspirado penetre en el esófago. Dentro del hiato diafragmático, el cuerpo del esófago termina con un músculo liso circular engrosado asimétricamente conocido como *esfínter esofágico inferior* (EEI, es un área fisiológicamente demostrada, aunque no se identifica en forma anatómica, i.e., se observa su funcionamiento, pero no hay un órgano específico que haga esa función). El esófago llega a ese nivel a través del hiato diafragmático, formado por los pilares diafragmáticos. El entrecruzamiento de los haces diafragmáticos, junto con el ligamento o membrana frenoesofágica y el engrosamiento de las fibras de la capa circular esofágica, contribuyen al mecanismo de esfínter¹⁴. Se encuentra a 1 o 2 cm sobre la unión entre el esófago y el estómago, su función es evitar el reflujo del contenido gástrico al esófago (ver figura 1.3 b)).

El estómago, como se puede observar en la figura 1.3 a), es una estructura en forma de saco ubicada en la parte superior del abdomen que sirve como reservorio del alimento durante las primeras etapas de la digestión. El volumen residual aproximado del estómago es de sólo 50 ml, pero puede aumentar hasta 1000 ml (máximo 1500 ml) antes de que aumente la presión intraluminal (dentro de la luz). El esófago desemboca en el estómago a través de un orificio denominado *cardias*, por su proximidad al corazón. La zona del estómago que se encuentra por encima y a la izquierda del cardias se denomina *fondo* o *fundus*, la porción central se denomina *cuerpo*, el orificio rodeado por un músculo de forma anular que desemboca en el intestino delgado se denomina *píloro*, y la porción comprendida entre el cuerpo y el píloro se denomina *antro*.

¹¹Los músculos lisos forman las paredes de las vísceras y no están bajo el control de la voluntad, sus fibras no contienen estrías, sino que posee bolas densas que reemplazan a estas. La fase de contracción de este tipo de músculo es duradera, es decir, el metabolismo de gasto de energía de ATP es más lento que el del músculo esquelético. El músculo liso forma capas dentro de los órganos huecos.

¹²Un esfínter es un músculo con forma circular o de anillo, que abre y cierra el orificio de una cavidad en el cuerpo y permite el paso de una sustancia de un órgano a otro por medio del tubo u orificio a la vez que impide su regreso. Existen más de 40 esfínteres diferentes en el cuerpo humano.

¹³El esfínter superior está formado por los constrictores de la faringe cuyo principal componente es un engrosamiento del músculo estriado, que es el músculo cricofaríngeo, que previene la entrada de aire al esófago durante la respiración.

¹⁴El ligamento frenoesofágico se inserta en el esófago inferior contribuyendo a la fijación del EEI en el hiato diafragmático, esta posición permite que las contracciones del diafragma ayuden al EEI para mantener la zona de alta presión que evite que el contenido gástrico penetre en el esófago.

Capítulo 1. Introducción

La distensión estomacal, con su presión, puede vencer más fácilmente al esfínter esofágico inferior que al esfínter pilórico.

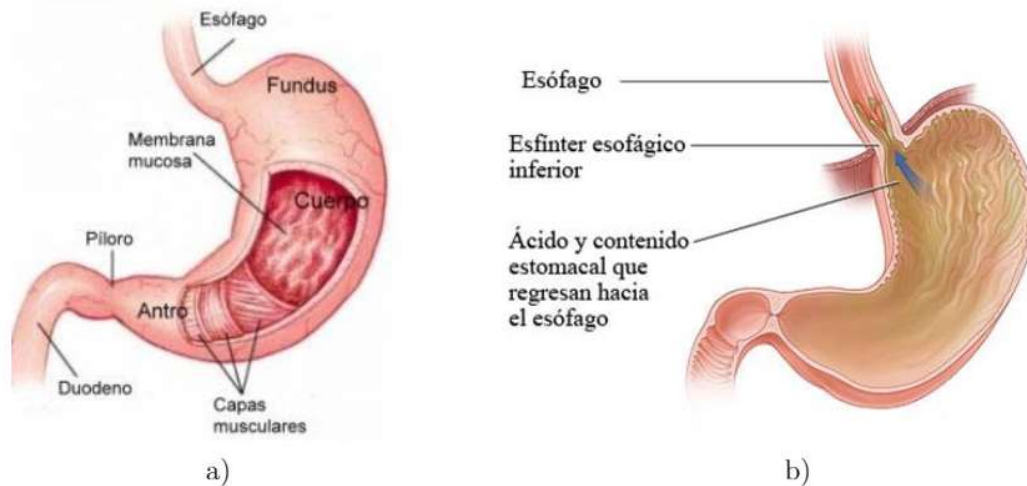


Figura 1.3: Anatomía del estómago a) y del esfínter esofágico inferior b). Tomada de las referencias [10, 11]

1.4.1. Histología esofágica

El tracto digestivo, por debajo del tercio superior del esófago, es en esencia un tubo de 5 capas (que se describen de la capa más interna a la más externa) [12], como se ve en la figura 1.4 a).

La capa intraluminal, o capa mucosa, está formada por células productoras de moco (sobre todo en los extremos superior e inferior), que lubrifica y protege la superficie interna del canal alimenticio. En la endoscopia¹⁵ se muestra lisa y de color rosa.

A su vez consta de epitelio (de tipo escamoso estratificado), lámina propia (tejido conjuntivo con células mononucleares y vasos sanguíneos) y músculo de la mucosa (fibras musculares lisas). Las células epiteliales de esta capa tienen un recambio rápido y son reemplazadas cada 4 o 5 días.

Cada día se eliminan 250 g de estas células en las heces. El daño en esta capa de tejido sana rápidamente y sin dejar cicatriz, esto se debe a la capacidad de regeneración de la capa mucosa.

¹⁵Es una técnica diagnóstica, utilizada en medicina, que consiste en la introducción de una cámara o lente dentro de un tubo o endoscopio a través de un orificio natural, una incisión quirúrgica o una lesión para la visualización de un órgano hueco o cavidad corporal.

Capítulo 1. Introducción

La capa submucosa está compuesta por tejido conectivo, esta capa tiene vasos sanguíneos, nervios (que forman el plexo submucoso de Meissner) y estructuras que tienen a su cargo la secreción de las enzimas digestivas.

La tercera y cuarta capa son las capas musculares interna circular y externa longitudinal, que facilitan el movimiento del contenido del tracto gastrointestinal.

La quinta capa, muscular externa, está envuelta en una delgada capa de tejido conectivo, que en algunos casos puede estar rodeada por el epitelio pavimentoso simple que cubre el peritoneo visceral.

Las regiones intraperitoneales del tracto digestivo están envueltas en el peritoneo. El peritoneo es la membrana que envuelve la mayor parte de los órganos del abdomen (ver figura 1.4 b)).

A diferencia del resto del tracto gastrointestinal, el esófago no tiene capa serosa¹⁶.

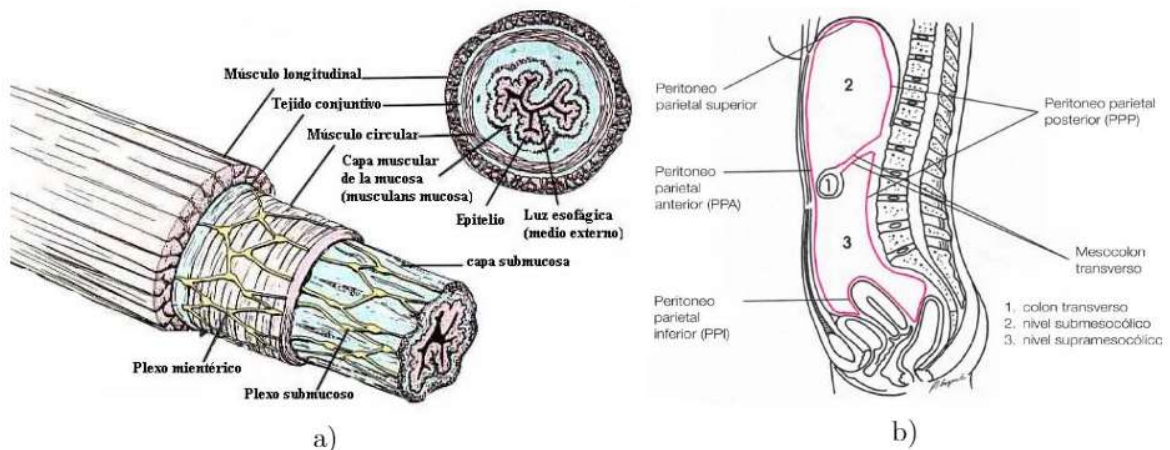


Figura 1.4: Histología del esófago a) y anatomía del peritoneo b). Tomadas de las referencias [9, 13]

1.4.2. Peristalsis

La peristalsis es una serie de contracciones musculares como oleadas que transportan los alimentos a las diferentes estaciones de procesamiento del tracto digestivo [14, 15].

El proceso de peristalsis comienza en el esófago cuando el bolo alimenticio es tragado. Los fuertes movimientos como oleadas del músculo liso del esófago llevan el

¹⁶En anatomía, una serosa (o capa serosa) es una membrana epitelial compuesta por una fina capa de células epiteliales y otra fina capa de tejido conjuntivo. Las serosas tapizan las cavidades corporales y recubren los órganos que se encuentran en ellas, además de secretar un fluido acuoso que reduce la fricción y actúa de lubricante en el roce entre los distintos elementos de esa cavidad.

Capítulo 1. Introducción

alimento hasta el estómago, donde es agitado hasta convertirse en una mezcla líquida llamada quimo. Luego, la peristalsis continúa en el intestino delgado, en donde mezcla y mueve el quimo, lo que permite que los nutrientes sean absorbidos por el torrente sanguíneo a través de las paredes del intestino delgado. Concluye en el intestino grueso, en donde el agua de los alimentos no digeridos es absorbida al torrente sanguíneo. Finalmente, los desechos restantes son excretados a través del recto y el ano.

La actividad motora esofágica coordinada iniciada por el acto de deglución se denomina *peristalsis primaria*. Una contracción faríngea rápidamente progresiva transporta el bolo alimenticio a través del EES relajado al esófago. Una vez que el esfínter se cierra, una contracción circular comienza en el esófago superior y prosigue hacia abajo, a lo largo del cuerpo del esófago, para propulsar el bolo a través del EEI relajado, este se cierra con una contracción prolongada.

La *peristalsis secundaria* es una contracción gradual en el cuerpo esofágico no inducida por la deglución, sino por la estimulación de receptores sensoriales alojados en el cuerpo del esófago. Atribuída generalmente a la distensión por un bolo, la peristalsis secundaria se origina solamente en el esófago.

1.4.3. Mecanismos de control neural

La función gastrointestinal está regulada por el *sistema nervioso entérico* [16] (SNE, se encarga de controlar directamente el aparato digestivo) que se encuentra en las envolturas de tejido que revisten el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon, únicamente dentro de la pared del tracto gastrointestinal, y por las divisiones *simpática* (encargada de la inervación de los músculos lisos, el músculo cardíaco y las glándulas de todo el organismo) y *parasimpática* (encargada de la producción de neurotransmisores y el restablecimiento de la energía corporal. Los nervios que lo integran nacen en el encéfalo, formando parte de los nervios craneales, motor ocular común, facial, glossofaríngeo y vago. En la médula espinal se encuentra a nivel de las raíces sacras de S2 a S4) del *sistema nervioso autónomo* (SNA) [17], también conocido como *sistema nervioso vegetativo*, es la parte del sistema nervioso que controla las acciones involuntarias. El sistema nervioso autónomo recibe la información de las vísceras y del medio interno, para actuar sobre sus músculos, glándulas y vasos sanguíneos (ver figura 1.5). El SNE es una subdivisión del sistema nervioso autónomo, es llamado el “segundo cerebro” debido a que no sólo procesa la información y la regresa al cerebro para su posterior integración, sino que es capaz de integrar la información por sí mismo y actuar con base en esta [18].

Cabe mencionar que la mayoría de los reflejos viscerales y sensaciones orgánicas son conducidas por aferentes de los nervios parasimpáticos, pero los impulsos que sirven al dolor visceral son conducidos principalmente en los nervios simpáticos, con excepción las regiones pélvicas, esófago y traquea (ver figura 1.6). Ya que los nervios simpáticos no son esenciales en la regulación de los reflejos viscerales, realizar una simpatectomía que busca el alivio del dolor no produce ninguna disfunción visceral seria [19].

Capítulo 1. Introducción

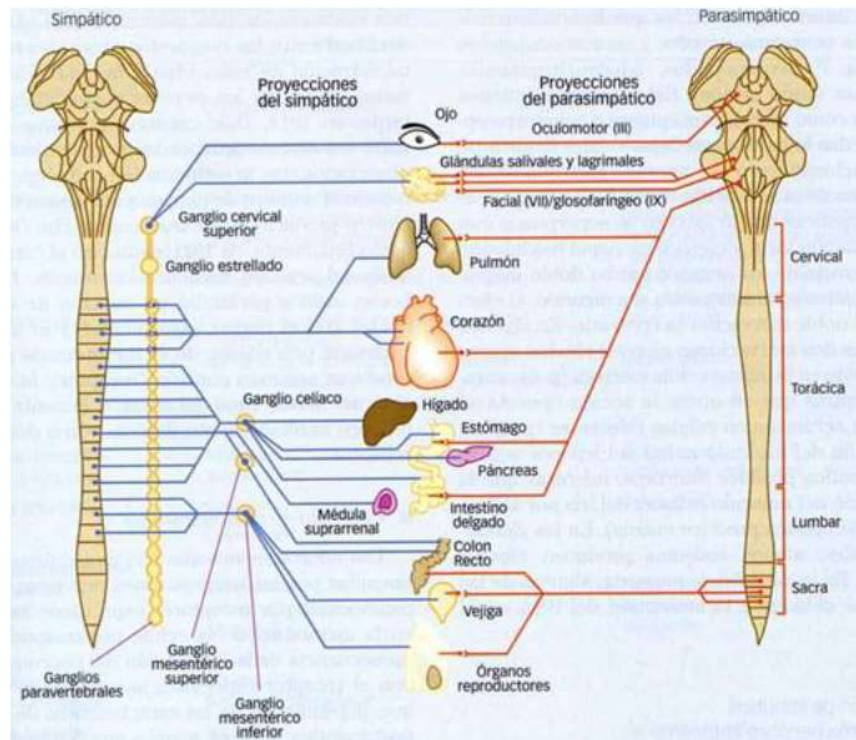


Figura 1.5: El sistema nervioso autónomo (SNA), consiste en dos ramas antagónicas, el sistema nervioso simpático y el sistema nervioso parasimpático. Tomada de la referencia [20].

Cuando el bolo alimenticio es llevado hasta la garganta, se pierde el control sobre la peristalsis; aunque el acto reflejo de tragar no tiene control consciente, sí hay actividad que corre a cargo del cerebro porque hay actividad de control periférico. Muchas actividades del cerebro se llaman “cerebrales” porque se aprecian al nivel más alto del cerebro, la corteza cerebral; acciones automáticas, como tragar o respirar, no son actividades conscientes porque son responsabilidad del nivel más bajo del cerebro, el tallo o la médula. El sistema nervioso central se requiere para tragar, pero desde que la comida es tragada hasta que es expulsada como desecho por el ano, el tracto digestivo regula todos los procesos por sí mismo; entre la ingesta y la defecación ocurren muchas actividades, en el intestino, que son ignoradas por el cerebro, quien se encarga de controlarlas es el SNE. La defecación, como el acto de tragar, requiere la participación del sistema nervioso central para realizarse normalmente [15].

Capítulo 1. Introducción

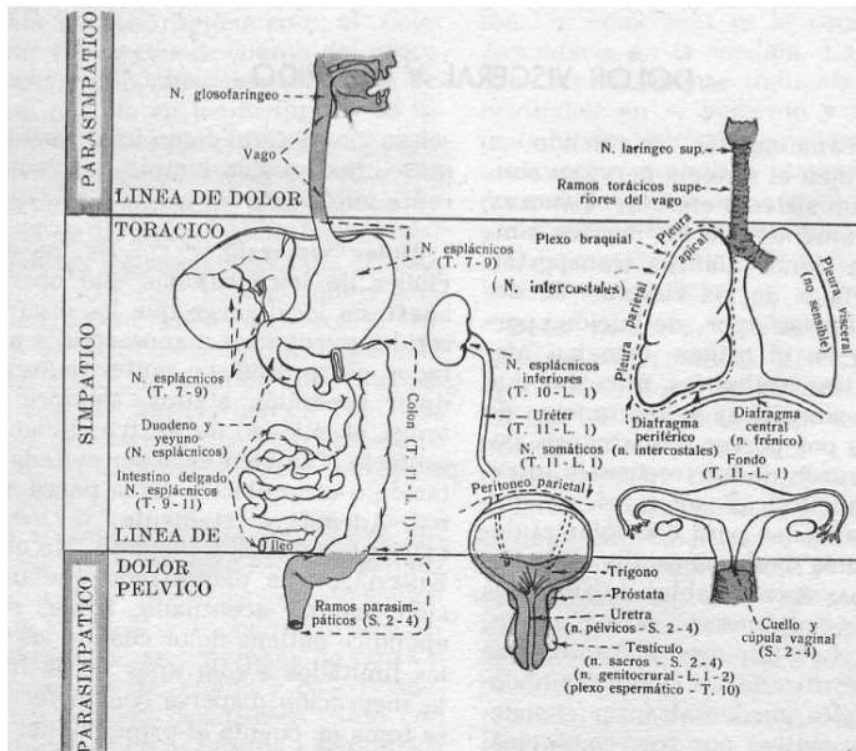


Figura 1.6: Se muestra el diagrama sintético de la inervación dolorosa de distintas vísceras. Tomada de la referencia [19]. La parte intermedia del sistema digestivo, particularmente el EEI, está controlado por el SNE [15].

Si un poco de ácido gástrico llega al esófago mientras el EEI está abierto, se neutraliza por las secreciones de glándulas especializadas que se encuentran en el área. Entonces los síntomas no representan ningún problema cuando el EEI, la motilidad esofágica y las glándulas especializadas están “trabajando” coordinadamente, porque el sistema nervioso controla estos tres elementos sincronizada y conjuntamente. Cuando fallan, es entonces cuando aparecen los síntomas [15].

Las neuronas intramurales (dentro de la pared del tracto) consisten en 2 redes, los *plexos*¹⁷ *mientérico* y *submucoso*. Ambos plexos son agregados de *células ganglionares*¹⁸ que se extienden en toda la pared gastrointestinal. El plexo mientérico (de Auerbach) está ubicado entre la capa de músculo liso circular y la capa de músculo liso longitudinal; el plexo submucoso (de Meissner) se ubica entre la capa mucosa y la capa muscular

¹⁷En anatomía, plexo es la red formada por varios ramos nerviosos o vasculares entrelazados pertenecientes unos a los nervios cerebroaraquídeos y otros al simpático.

¹⁸Los ganglios son agregados celulares que forman un órgano pequeño con una morfología ovoide o esférica; en el caso del sistema nervioso, sirven como centros de integración de información neural. Hay dos tipos de formaciones que reciben el nombre de ganglio que son: ganglios linfáticos y ganglios nerviosos.

Capítulo 1. Introducción

circular. La actividad de las neuronas de los plexos mientérico y submucoso es regulada por factores locales, por estímulos del sistema nervioso autónomo y por fibras interconectadas que transmiten información entre ambos plexos [21]. El plexo mientérico consiste sobre todo en una cadena lineal de neuronas de interconexión que se extiende en toda la longitud del tracto gastrointestinal. Debido a su extensión a lo largo de toda la pared intestinal y a su ubicación entre las dos capas musculares, su función es controlar la motilidad a lo largo de todo el intestino. El plexo submucoso es el que controla el funcionamiento de cada segmento del tracto intestinal. Integra las señales recibidas de la capa mucosa al control local de la motilidad, las secreciones intestinales y la absorción de nutrientes.

El tracto digestivo contiene 2 tipos de fibras aferentes¹⁹:

1. Un grupo cuyos cuerpos celulares se localizan en el sistema nervioso central.
2. Un grupo cuyos cuerpos celulares están en los plexos intramurales.

La inervación parasimpática eferente²⁰ del estómago, el intestino delgado, el ciego, el colon ascendente y el colon transversal llega a través del nervio vago (o nervio neumogástrico es el décimo de los doce pares craneales (ver figura 1.7(a)), actualmente se los denomina nervios craneales). Nace del bulbo raquídeo (ver figura 1.7(b)) e inerva la faringe, el esófago, la laringe, la tráquea, los bronquios, el corazón, el estómago, el páncreas, el hígado y vísceras que irriga la arteria mesentérica superior por plexos periarteriales que llegan a los plexos mientéricos o de Auerbach donde se localizan las fibras postsinápticas parasimpáticas; el nervio vago da sensibilidad a la laringe, el oído y el estómago, entre otros [22]. El resto del colon está inervado por fibras parasimpáticas que salen de los segmentos sacros de la médula espinal a través del nervio pelviano (ver figura 1.5).

La inervación simpática eferente del tracto gastrointestinal se produce a través de los ganglios simpáticos de la cadena torácica y de los ganglios celíacos²¹ [25], mesentérico superior y mesentérico inferior. El sistema simpático ejerce varios efectos sobre la función gastrointestinal. Controla el grado de secreción mucosa de las glándulas mucosas, reduce la motilidad al inhibir la actividad de las neuronas del plexo intramural,

¹⁹Los nervios aferentes transportan señales sensoriales al cerebro.

²⁰Los nervios eferentes conducen señales estimulantes desde el cerebro hacia los músculos y glándulas.

²¹Los ganglios celíacos (también llamados ganglios semilunares) son dos grandes masas de forma semilunar, borde inferior convexo y borde superior cóncavo, compuestas de tejido nervioso y ubicados en la parte superior del abdomen. Son los ganglios más grandes del sistema nervioso autónomo (SNA), formando parte de la subdivisión simpática del mismo e inervan la mayor parte del tracto digestivo. Se encuentran ubicados a ambos lados de la línea media de la crura diafragmática, cerca a las glándulas suprarrenales, uno a la derecha y el otro a la izquierda del tronco celíaco. El ganglio del lado derecho, que es el más pequeño de los dos, está situado justo por detrás de la vena cava inferior. Ambos ganglios celíacos están profusamente interconectados.

Capítulo 1. Introducción

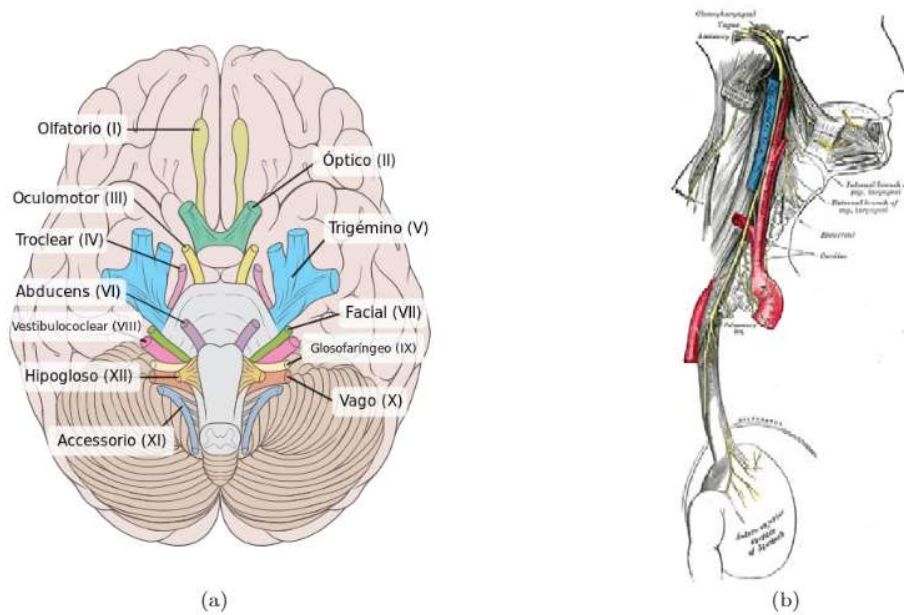


Figura 1.7: Los doce pares craneales (a) y anatomía del nervio vago (b). Tomadas de las referencias [23, 24], respectivamente.

incrementa la función del esfínter y aumenta el tono del músculo liso vascular en los vasos sanguíneos que irrigan el tracto gastrointestinal. La estimulación simpática bloquea la liberación de neuromediodores excitadoras en los plexos intramurales, lo que inhibe la motilidad gastrointestinal. El control simpático de la función gastrointestinal es mediado por la actividad de los plexos intramurales; por ejemplo, cuando se incrementa la motilidad gástrica a causa de un aumento de la actividad vagal, la estimulación de los centros simpáticos del hipotálamo inhibe rápidamente la motilidad, a veces en forma completa. Las fibras simpáticas que inervan el esfínter esofágico inferior, esfínter pilórico y los esfínteres anales interno y externo, son excitatorias, y su papel en el control de estos esfínteres no se comprende bien.

Las neuronas del plexo intramural también se comunican con receptores en las capas mucosa y muscular. Los mecanorreceptores controlan la tensión y la distensión de la pared del tracto gastrointestinal y los quimiorreceptores controlan la composición química (la osmolaridad²², la acidez y los productos de la digestión de proteínas y grasas) de su contenido. Estos receptores pueden comunicarse directamente con las células ganglionares en los plexos intramurales o con fibras viscerales aferentes que influyen en el control que ejerce el sistema nervioso autónomo sobre la función gástrica.

²²Se conoce como osmolaridad a la medida que expresa el nivel de concentración de los componentes de diversas disoluciones. El concepto deriva de la presión osmótica que cambia en las células del organismo cuando se introduce la disolución en cuestión.

1.4.4. Hormonas gastrointestinales

El sistema endocrino (de secreción interna) es el conjunto de órganos y tejidos del organismo, que segregan un tipo de sustancias llamadas hormonas, que son liberadas al torrente sanguíneo y regulan algunas de las funciones del cuerpo. Es un sistema de señales similar al del sistema nervioso, pero en este caso, en lugar de utilizar impulsos eléctricos a distancia, funciona exclusivamente por medio de sustancias (señales químicas).

Los órganos endocrinos también se denominan glándulas sin conducto o glándulas endocrinas, debido a que sus secreciones se liberan directamente en el torrente sanguíneo, mientras que las glándulas exocrinas liberan sus secreciones sobre la superficie interna o externa de los tejidos cutáneos, la mucosa del estómago o el revestimiento de los conductos pancreáticos.

El tracto gastrointestinal es el órgano endócrino más grande del cuerpo, como se ve en la figura 1.8. Entre las hormonas producidas por el tracto gastrointestinal se encuentran la gastrina, la secretina y la colesictocina (CCK); estas hormonas influyen en la motilidad y en la secreción de electrolitos, enzimas y otras hormonas.

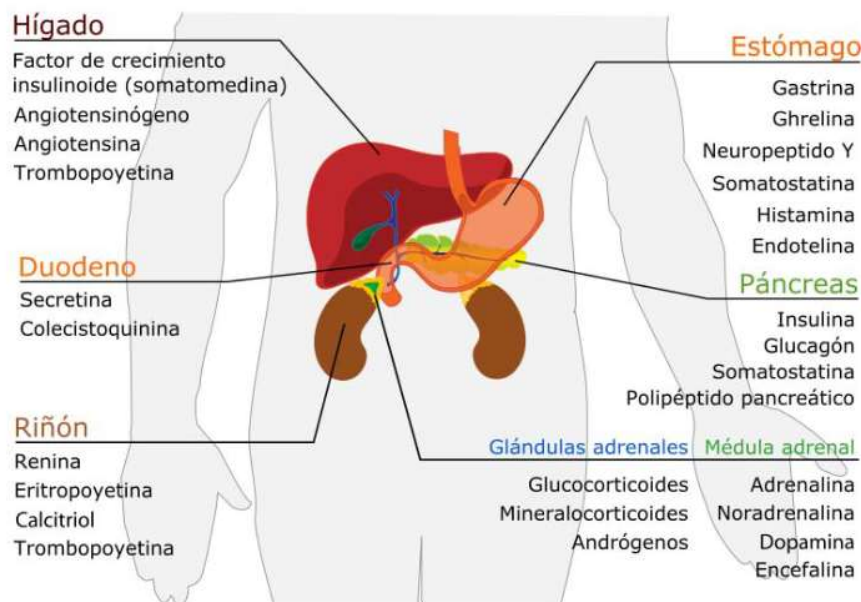


Figura 1.8: Esquema del sistema endocrino digestivo. Tomada de la referencia [26]

La función primaria de la gastrina es la estimulación de la secreción de ácido gástrico, además la gastrina tiene un efecto estimulador del crecimiento sobre la mucosa del intestino delgado, del colon y de la región de las glándulas oxínticas (o parietales) del estómago.

Capítulo 1. Introducción

La somatostatina inhibe la liberación de la gastrina y de ácido gástrico. La histamina es secretada en respuesta a la gastrina y estimula la secreción de ácido gástrico en las células parietales, también potencia la acción de la gastrina y de la acetilcolina sobre la secreción de ácido gástrico. Los antagonistas de la histamina de tipo 2 (H_2) disminuyen la secreción de ácido gástrico al bloquear los receptores de H_2 .

1.4.5. Secreciones gástricas

Además de las células secretoras de moco que tapizan toda la superficie del estómago, la mucosa gástrica tiene 2 tipos de glándulas:

1. Las glándulas oxínticas (gástricas) están ubicadas en el 80 % proximal del estómago (cuerpo y fondo), secretan ácido clorhídrico (HCl, componente del ácido gástrico hasta en un 95 %), gastrina, pepsinógeno, factor intrínseco²³ y moco. Estas glándulas son estimuladas a secretar ácido por la distensión del estómago.
2. Las glándulas pilóricas están localizadas 20 % en el distal o antro del estómago y secretan moco, algo de pepsinógeno y la hormona gastrina.

La zona de las glándulas oxínticas del estómago está compuesta por glándulas y fositas gástricas, la superficie y las fositas gástricas están revestidas por células epiteliales productoras de moco. En las bases de las fositas gástricas se encuentran las células parietales, que secretan HCl (el ácido clorhídrico es un ácido fuerte porque tiene gran habilidad o tendencia a perder un protón, ion H^+ [28]) y factor intrínseco, y las células principales, que secretan grandes cantidades de pepsinógeno.

Una de las características más importantes de la mucosa gástrica es su resistencia a las secreciones sumamente ácidas que produce, si la mucosa gástrica es dañada se interrumpe su impermeabilidad y penetran iones H^+ en el tejido; con la acumulación de los iones H^+ en las células de la mucosa, el pH intracelular disminuye, se alteran las reacciones enzimáticas y se interrumpen las estructuras celulares. El resultado es isquemia local, estasis vascular, hipoxia y necrosis tisular. Las prostaglandinas protegen la superficie de la mucosa; la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben la síntesis de prostaglandinas.

La estimulación parasimpática (por el nervio vago) y la gastrina aumentan las secreciones gástricas, la histamina aumenta la secreción de ácido gástrico; la investigación y uso clínico de los antagonistas de los receptores de H_2 sugieren que la histona sería la vía final común de la producción de ácido gástrico.

Las células del fondo del estómago también secretan lipasa gástrica, una enzima que descompone los lípidos de la dieta en ácidos grasos y diglicéridos.

²³El factor intrínseco gástrico es una glucoproteína producida por las células parietales de la mucosa gástrica (estómago), la cual es necesaria para la absorción intestinal de la vitamina B_{12} [27].

1.5. Medidas de acidez y alcalinidad (bases)

El pH es una medida de acidez o alcalinidad de una disolución, indica la concentración de iones hidronio $[H_3O^+]$ presentes en determinadas disoluciones. La sigla significa “potencial hidrógeno”. Este término se definió por Sørensen²⁴ en 1909 como el negativo del logaritmo en base 10 de la actividad de los iones hidrógeno [29]; esto es:

$$pH = -\log_{10}[a_{H^+}] = \log_{10} \frac{1}{[a_{H^+}]}$$

donde $[a_{H^+}]$ indican concentración de la actividad de los iones de hidrógeno.

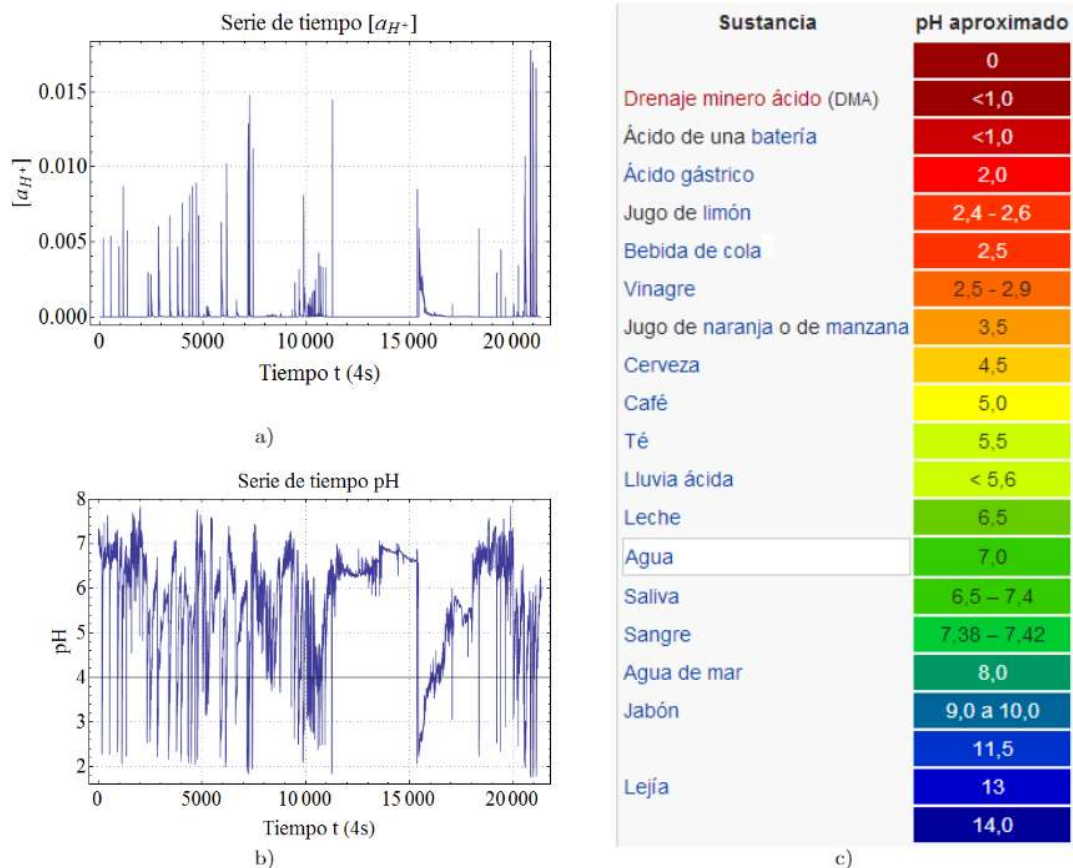


Figura 1.9: Ejemplo del uso de valores de concentración de iones hidronio, a), y sus respectivos valores de pH b); nótese que se trata de la misma serie de valores de acidez, pero las unidades y escalas difieren (Datos proporcionados por el INCMNSZ). En adjunto, un esquema de sustancias líquidas ordenadas con respecto de sus correspondientes valores de pH, c). El $pH=7$ se considera neutro (Tomada de la referencia [30]).

²⁴Søren Peter Lauritz Sørensen (9 de enero de 1868 - 12 de febrero de 1939), nacido en Havrebjerg (Dinamarca), fue un químico danés. Su gran aportación es la de introducir el concepto de pH.

Capítulo 1. Introducción

Ya que el valor de $\text{pH}=7$ se considera neutro, un valor superior o inferior a 7 es alcalino o ácido, respectivamente.

El término “pH” se ha utilizado universalmente por lo práctico que resulta para evitar el manejo de cifras largas y complejas. En soluciones diluidas, en lugar de utilizar la actividad del ion hidrógeno, se le puede aproximar empleando la concentración molar del ion hidrógeno [31]. Las sustancias ácidas tienen una alta tendencia de perder protones (iones de H) debido a la capacidad oxidativa del H.

Por ejemplo, una concentración de $[\text{H}_3\text{O}^+] = 1 \times 10^{-7} \text{ M}$ (0.0000001) es simplemente un pH de 7, ya que $\text{pH} = -\log[10^{-7}] = 7$. Una muestra de estos valores se observan en la figura 1.9.

En esta serie de acidez esofágica de un paciente sintomático, se puede observar que los valores de concentración de iones hidronio son extremadamente pequeños (algunos del orden de 10^{-8}) y pueden variar drásticamente (en 6 órdenes de magnitud), mientras que la escala logarítmica permite manipular estos valores con diferencias de algunas unidades, que son más familiares para los usuarios. Este es un ejemplo claro del porqué se prefiere trabajar con los valores de pH y no de la concentración.

1.6. Patologías del esófago

Algunos síntomas esofágicos son [32]:

1. *Pirois:* es una sensación quemante o de ardor localizada retroesternalmente²⁵. Es un síntoma característico de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE).
2. *Esofagitis:* es la inflamación que daña los tejidos del esófago.
3. *Odinofagia:* es dolor con la deglución, generalmente indica un trastorno inflamatorio de la mucosa.
4. *Dolor torácico:* puede estar producido por cualquier lesión, su relevancia consiste en que puede ser imposible de diferenciar clínicamente del dolor de la cardiopatía isquémica.
5. *Regurgitación:* aparición involuntaria (sin náusea asociada) del contenido gástrico o esofágico en la boca.
6. *Disfagia:* es la dificultad para la deglución.

²⁵Retroesternal (atrás del esternón) es la parte del torax por encima del diafragma, se le llama de esta manera porque esta situado en la zona del pecho.

1.6.1. La pirosis

La pirosis se atribuye popularmente a la regurgitación del contenido gástrico ácido en el interior del esófago; pero las sensaciones son descritas cuando la acidez gástrica está ausente. La misma sensación de quemazón o ardor se indujo al inflar un globo insertado en el extremo inferior del esófago. De hecho el agua fría y el hidróxido de sodio (NaOH) fueron mejores estimulantes que el HCl. La acedia va acompañada de regurgitación ácida, término que designa la sensación de ardor que parece ascender al esófago con o sin regurgitación del contenido gástrico. La observación con rayos X demostró que esta sensación se acompaña de inversión de la peristalsis esofágica y que los periodos de pirosis se acompañan de constricción en el esófago inferior. Se concluyó que ambos fenómenos son resultado de actividad neuromuscular anormal y que la constitución química de un fluido regurgitado tiene poca importancia [33].

1.6.2. Epidemiología

En esta tesis, se considera a los trastornos digestivos como un problema de salud pública ya que, en el paciente, se tiene un impacto potencial en su calidad de vida, lo que implica problemas tanto de salud como personales y económicos (disminución en su capacidad laboral, altos costos en tratamientos que incluyen pruebas y cirugías innecesarias, disrupción familiar y aumento en la mortalidad) [34].

La prevalencia²⁶ de enfermedad por reflujo gastroesofágico, común en las personas mayores de 50 años, en México es del 20 %, en América del Norte es de 19.8-20 % y en Europa 9.8-18 %. En los países asiáticos la prevalencia es menor (2.5-4.8 %). Se estima que, a nivel mundial, 25 % de los adultos presentan, cada mes, síntomas característicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico como son pirosis (acidez) y reflujo, el 12 % los presenta cada semana y el 5 % diariamente.

Además esta enfermedad representa el 5 % de las consultas de atención primaria en países occidentales [35]. Se estima que el 40 % de los adultos en nuestro país tienen síntomas de reflujo al menos una vez al mes, 20 % una vez a la semana y 7 % a diario [36]. Estas cifras suman un 67 % de la población adulta que no atiende sus síntomas y, por tanto, no hay registro de su enfermedad ni tratamientos, esto se esquematiza en el “Iceberg de GERD (GastroEsophageal Reflux Disease, por sus siglas en inglés)”

En la figura 1.10 se muestra el Iceberg de GERD, en él se muestra que a pesar de los datos que se registran en la clínica, en realidad son muchos más los casos de prevalencia de la enfermedad de reflujo gastroesofágico.

²⁶En epidemiología, se denomina prevalencia a la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un período determinado. Es un parámetro útil porque permite describir un fenómeno de salud, identificar la frecuencia poblacional del mismo y generar hipótesis explicatorias. La utilizan normalmente los epidemiólogos, las personas encargadas de la política sanitaria, las agencias de seguros y en diferentes ámbitos de la salud pública.

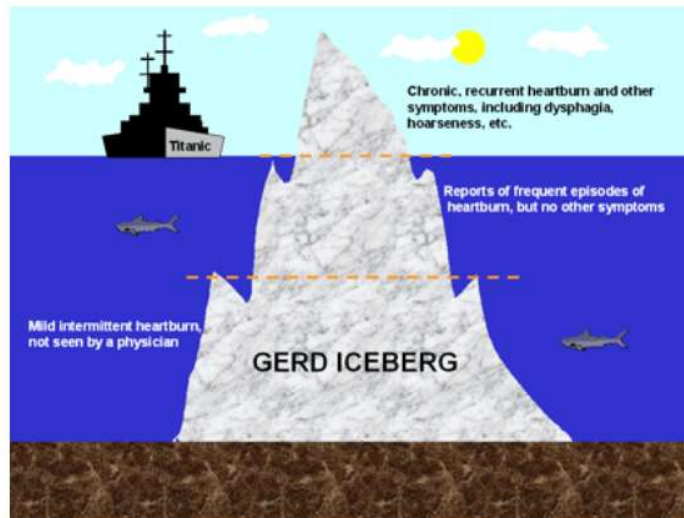


Figura 1.10: El “Iceberg de GERD”. Tomada de la referencia [37]

1.6.3. Enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE)

El término *reflujo* se refiere a un movimiento de retorno hacia atrás. En el contexto de la ERGE, es el movimiento inverso del contenido gástrico hacia el esófago, lo que puede producir pirosis. Es posible que sea el trastorno más frecuente en el tracto gastrointestinal. La mayoría de las personas sienten pirosis en forma ocasional como consecuencia del *reflujo gastroesofágico* (RGE). Estos síntomas se producen después de la ingesta, son de corta duración y rara vez causan un problema más importante; sin embargo, en algunas personas la pirosis persistente puede representar una enfermedad de reflujo con esofagitis [38].

El EEI regula el flujo del alimento hacia el estómago, el mantenimiento de la función antirreflujo del EEI está controlado por mecanismos internos y externos. Los músculos circulares del esófago distal constituyen el mecanismo interno y la porción del diafragma que rodea al esófago constituye el mecanismo externo, con respecto del esófago. Los músculos oblicuos del estómago, ubicados por debajo del EEI, forman una solapa que contribuye a la función del EEI. La relajación del EEI es un reflejo del tronco encefálico mediado por el nervio vago en respuesta a diversos estímulos aferentes [39]. Luego de la ingesta es frecuente la relajación transitoria. La distensión²⁷ gástrica y los alimentos ricos en grasa, chocolate, alcohol, café y tabaco aumentan la frecuencia de la relajación [40]. En condiciones normales, las sustancias que refluyen retornan al estómago por

²⁷Distensión, en medicina, es el cambio en el tamaño o forma de un tejido u órgano tras aplicar una tensión externa. Se produce debido a un movimiento brusco, caída, golpe o una fuerte torsión del tejido, que hace superar su amplitud normal. En las vísceras huecas se produce por el incremento de gas o líquido en su interior. Cuando afecta al estómago se denomina distensión gástrica.

acción de las ondas peristálticas secundarias del esófago y la saliva de la deglución neutraliza y limpia el ácido refluido.

Se piensa que la ERGE se asocia con un EEI débil que permite el reflujo (ver figura 1.11); aunque, como ya se mencionó anteriormente en la sección 1.6.1, es posible que los síntomas se deban a un problema manométrico. En condiciones normales, la presión basal (cuando está contraído) del EEI oscila entre los 10 y 40 mmHg, y durante la relajación (cuando se abre) es de ~ 8 mmHg [41]. En la mayoría de los casos, el reflujo se produce durante la relajación transitoria del esófago. El vaciado gástrico retardado también contribuye al reflujo al aumentar el volumen y la presión gástricos. El daño a la mucosa esofágica está en relación con las características destructivas del reflujo y con el tiempo de contacto con ella. Los líquidos gástricos ácidos ($\text{pH} < 4$) son muy dañinos y el esófago no tiene la estructura suficiente, como el estómago, para producir el moco protector contra el ácido. En condiciones normales los movimientos peristálticos del esófago y el bicarbonato de la saliva eliminan y neutralizan el RGE. La disminución de la salivación y de la capacidad para neutralizar, ácido, de la saliva puede contribuir a una alteración en la eliminación del reflujo ácido en el esófago [42].

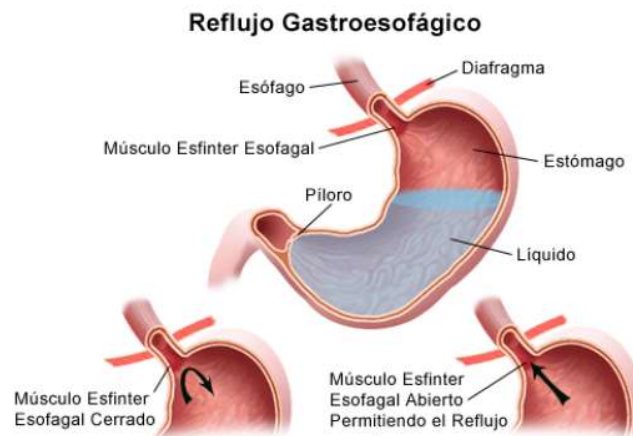


Figura 1.11: El EEI relajado permite el reflujo del contenido gástrico. Tomada de la referencia [43]

La esofagitis por el reflujo implica daño en la mucosa del esófago, hiperemia e inflamación. El síntoma más frecuente en casos de ERGE es la pirosis, en muchos casos es intensa y se produce de 30 a 60 minutos después de la ingesta; por lo general empeora al flexionar la cintura o al recostarse y se alivia al sentarse en posición erguida. La gravedad de la pirosis no tiene relación con la intensidad del daño a la mucosa [44].

Otros síntomas son los eructos y dolor en el pecho, el dolor suele ubicarse en la zona epigástrica²⁸ o retroesternal y se irradia hacia la garganta, los hombros o la espalda.

²⁸El epigastrio es la región del abdomen que se extiende desde el diafragma hasta aproximadamente

Capítulo 1. Introducción

El reflujo del contenido gástrico puede producir también síntomas respiratorios como sibilancias, tos crónica y ronquera (síndrome de Cherry). Hay evidencia que vincula a la ERGE con el asma bronquial. El mecanismo propuesto para el asma y la tos crónica asociados con la ERGE incluye la macro y microaspiración²⁹, la lesión laríngea y broncoespasmo³⁰ de origen vagal (síndrome de Mendelssohn).

El reflujo persistente produce un ciclo de daño a la mucosa que causa hiperemia³¹, edema³² y erosión de la superficie de la luz esofágica; esto puede producir complicaciones como estrecheces³³ y un trastorno denominado esófago de Barrett. Las estrecheces se deben a una combinación de tejido cicatrizal, espasmo y edema: producen una constricción de la luz esofágica que puede causar disfagia en algún momento. El esófago de Barrett se caracteriza por un proceso de reparación en el que la mucosa del epitelio pavimentoso que tapiza el esófago es reemplazada en forma gradual por epitelio cilíndrico similar al del estómago y el de los intestinos; se asocia con un mayor riesgo de cáncer de esófago por considerarse una lesión premaligna [45].

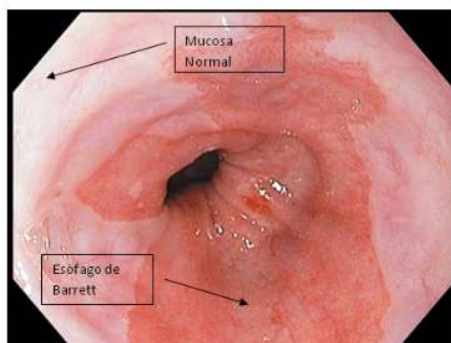


Figura 1.12: Endoscopia del esófago de Barrett. Se puede observar el cambio de color entre la mucosa esofágica normal (de color “rosa”) y el esófago de Barrett (de color “rojizo”). Tomada de la referencia [46].

el séptimo u octavo espacio intercostal, y queda limitada en ambos lados por las costillas falsas.

²⁹Macro y microaspiración se refiere la aspiración no intencional de grandes o pequeñas cantidades de material refluído.

³⁰En medicina se entiende por broncoespasmo el estrechamiento de la luz bronquial como consecuencia de la contracción de la musculatura de los bronquios, lo que causa dificultades al respirar. También se puede definir como espasmos en los bronquios que impiden el paso del aire hacia los pulmones. Casi siempre se generan sibilancias, disnea, dolor en el tórax o tos al inhalar aire.

³¹La hiperemia es un aumento en la irrigación a un órgano o tejido. Puede ser activa (arterial), o pasiva (venosa). Generalmente la hiperemia va acompañada de aumento en la temperatura y a veces, también de volumen. Macroscópicamente, un órgano hiperémico adquiere un tono rojo intenso.

³²El edema (o hidropesía) es la acumulación de líquido en el espacio tejido intercelular o intersticial, además de las cavidades del organismo.

³³Constricciones en la luz esofágica.

Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de ERGE se basa en la anamnesis³⁴ de síntomas de reflujo y en el uso selectivo de métodos de diagnóstico, como esofagoscopías, manometrías y monitorización ambulatorio del pH esofágico (pHmetría de 24 hr) [47]. En la figura 1.13 se puede observar la secuencia de los distintos estudios realizados a los pacientes según sus síntomas y reacciones a los tratamientos.

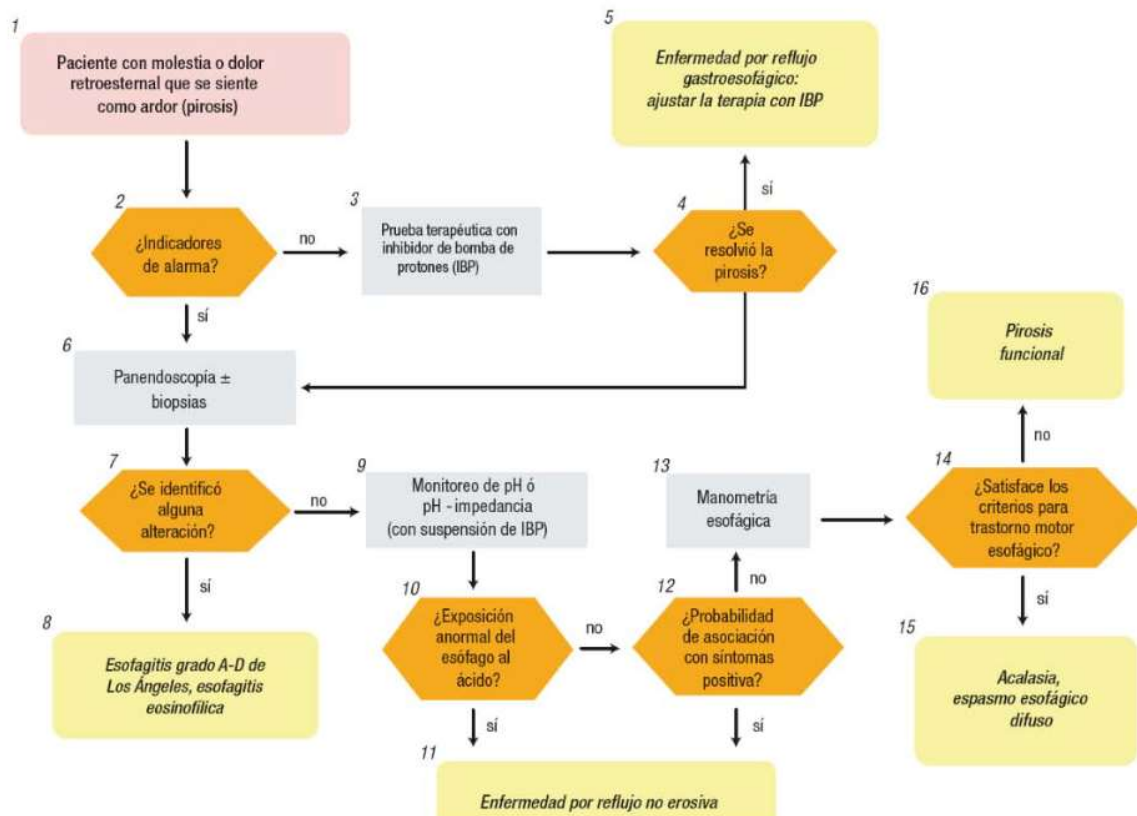


Figura 1.13: Diagrama de flujo de los métodos de diagnóstico para ERGE. Tomada de la referencia [48].

La esofagoscopia implica la introducción de un endoscopio de fibra óptica flexible en el esófago para visualizar la luz del tracto gastrointestinal superior. Permite diagnosticar daños estructurales, o anatómicos, como el esófago de Barrett (figura 1.12). Sin embargo, muchos pacientes tienen síntomas aunque no haya lesiones visibles.

³⁴La anamnesis médica de un paciente, es el término empleado en medicina para referirse a la información recopilada por un médico mediante preguntas específicas, realizadas al paciente o personas que lo conozcan, para obtener datos útiles y formular el diagnóstico para tratar al paciente.

Capítulo 1. Introducción

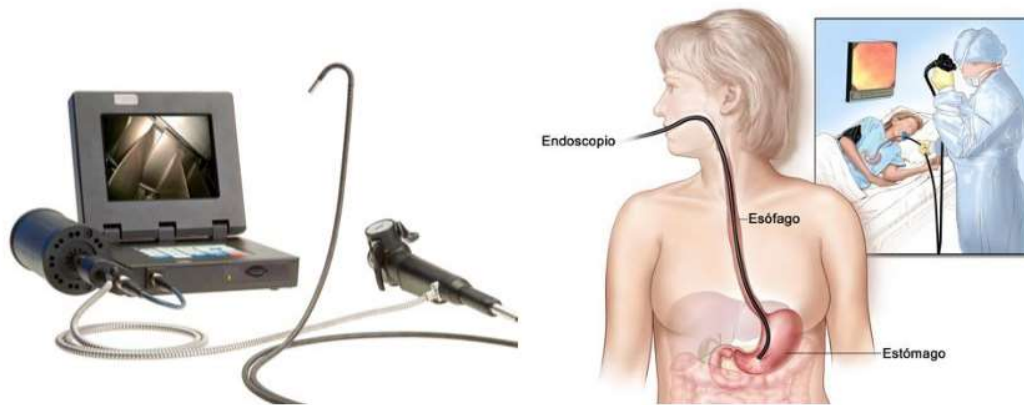


Figura 1.14: Fotografía del equipo endoscópico y esquema de una endoscopia. Tomadas de las referencias [49, 50].

La radiografía esofágica es un método alternativo para el diagnóstico de enfermedades del esófago; después de ingerir medio de contraste, bario (Ba), para elevar artificialmente el número atómico (Z) del tejido esofágico, se puede visualizar la estructura con rayos X [51]. Normalmente, el esófago tiene una apariencia suave (figura 1.15(a)); sin embargo, los tumores pueden restringir la luz esofágica, lo que dificulta el tránsito normal de los alimentos. También se han detectado espasmos esofágicos que dan al esófago el aspecto de un sacacorchos (figura 1.15(b)), esto evita que los alimentos sean propulsados de manera eficiente por la onda peristáltica.

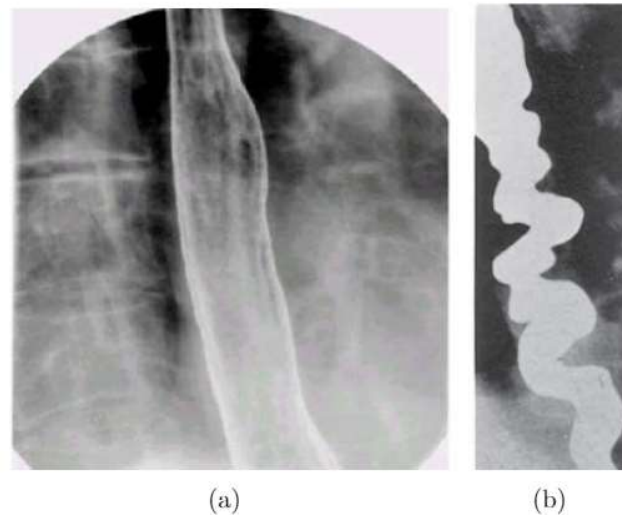


Figura 1.15: Radiografía esofágica normal (a) y de un espasmo esofágico (b). Tomadas de la referencia [51].

Capítulo 1. Introducción

La manometría esofágica consiste en introducir un tubo flexible, con sensores de presión, en el interior del esófago. Se pide al paciente que trague saliva y se registra la presión ejercida por la onda peristáltica a lo largo del esófago. En la figura 1.16 se muestra un esquema de una manometría esofágica.

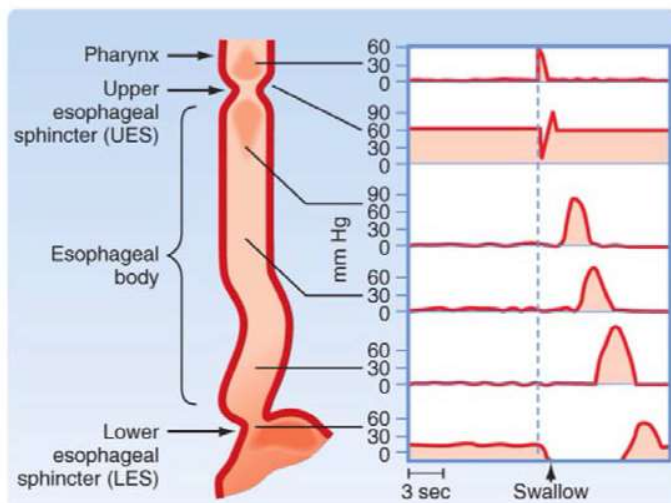


Figura 1.16: Esquema de manometría esofágica. Nótese que en la parte inferior del esófago se pierde presión, esto se debe a que cuando el EEI se estimula con la onda peristáltica, se abre para dejar pasar sustancias al estómago. Tomada de la referencia [52]

Los tres métodos, anteriormente mencionados, se aplican al paciente en el consultorio; esto significa que los resultados de tales estudios son momentáneos, i.e., son una fotografía instantánea del estado del paciente en ese momento, pero no da información del paciente en su vida cotidiana. Para tener información cotidiana del paciente, se requiere de un monitoreo ambulatorio de 24 h, lo que no es posible realizar para los métodos descritos.

El único estudio ambulatorio para monitorcar el tracto esofágico es la pHmetría. A continuación se describe este método.

Capítulo 1. Introducción

El monitoreo de pH durante 24 h, se realiza mediante un tubo pequeño con un electrodo de pH que se introduce por la nariz hasta el esófago; los datos son recogidos por el electrodo, se registran en una caja liviana pequeña, colocada en un cinturón alrededor de la cintura y, 24 h después, los datos se analizan con una computadora. La caja tiene un botón que el paciente puede oprimir para indicar los episodios de pirosis o dolor, esto se relaciona luego con los episodios de reflujo ácido. En la figura 1.17 se puede observar el esquema del procedimiento de la pHmetría [53].

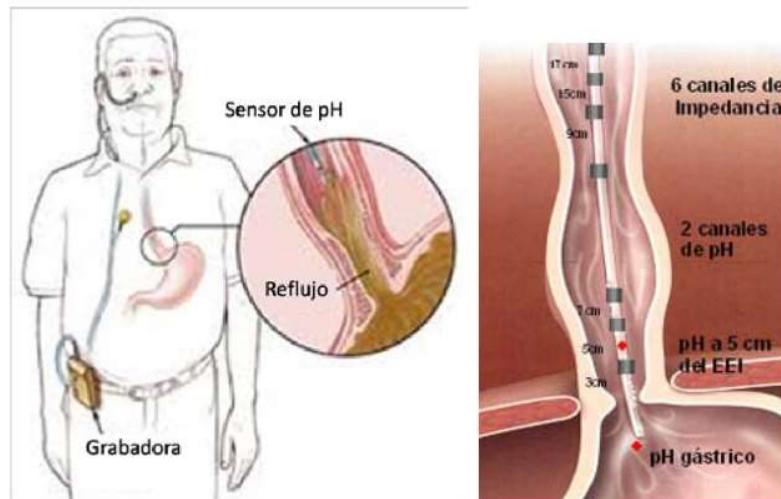


Figura 1.17: Esquema de colocación del equipo utilizado para realizar una pHmetría. Tomadas y modificadas de las referencias [53].

Con este estudio se pretende medir las variables siguientes:

1. Número de episodios con reflujo con pH inferior a 4
2. Número de reflujos con $\text{pH} < 4$ con duración superior a 5 minutos
3. Duración del reflujo con $\text{pH} < 4$ más largo
4. Tiempo total de exposición de la mucosa del ácido con $\text{pH} < 4$ (en minutos)
5. Porcentaje de tiempo de exposición de la mucosa al ácido con $\text{pH} < 4$
6. Índice de reflujo (reflujo/hora) con $\text{pH} < 4$
7. Tiempo medio de aclaramiento esofágico (minutos/reflujos con $\text{pH} < 4$)

Capítulo 1. Introducción

Se tiene en cuenta la totalidad de la prueba (24 horas) y los periodos en el que el paciente permanece erguido o en decúbito por separado, así como el periodo postprandial.

La valoración global se efectúa mediante la puntuación de DeMeester et al. (ver figura 1.18) [54], en la cual se recogen desde el punto de vista estadístico el diferente valor que cada una de las seis variables estudiadas tiene en la aparición de la enfermedad por reflujo, aunque actualmente se utiliza el porcentaje de tiempo de exposición de la mucosa al ácido como parámetro para discernir los normales de los patológicos, se considera como valor normal un tiempo $< 4.2\%$.

	<i>Acid (pH < 4)</i>		<i>Alkaline (pH < 7)</i>	
	<i>Mean ± SD</i>	<i>Normal value</i>	<i>Mean ± SD</i>	<i>Normal value</i>
No. of reflux episodes pH < 4 or > 7	21 ± 14.8	<50	4.2 ± 7.2	<19
Total time pH < 4 or > 7	1.5 ± 1.4	<4.2%	0.4 ± 0.8	<2.1%
Upright time pH < 4 or > 7	2.3 ± 2	<6.3%	0.7 ± 1.3	<3.4%
Supine time pH < 4 or > 7	0.3 ± 0.5	<1.22%	0.01 ± 0.02	<0.06
No. of reflux episodes of 5 min or longer in duration	0.6 ± 1.3	3 or less	0.0	0.0
Duration of longest reflux episode	3.9 ± 2.7	<9.2 min	0.05 ± 0.14	<0.34 min

Figura 1.18: Criterios de evaluación diagnóstica de DeMeester. Tomada de la referencia [54], nótese que hay un pequeño error en $\text{pH} < 7$, debe ser $\text{pH} > 7$.

Al aplicar un sondeo, calculando valores de las medidas médicas convencionales (con los criterios de DeMeester) a 31 series de sujetos sanos se encontraron valores que suponemos normales (mostrados con una franja verde, ver figura 1.19), por lo que se comparan los resultados de estos valores con los obtenidos al sondear a las series de pacientes sintomáticos; los resultados se muestran en la figura 1.19.

La línea en 4.2% indica el límite de tiempo máximo, según DeMeester, para evaluar ERGE. Se puede observar que aún los sujetos sanos sobrepasan el límite de tiempo normal según el criterio de DeMeester.

Capítulo 1. Introducción

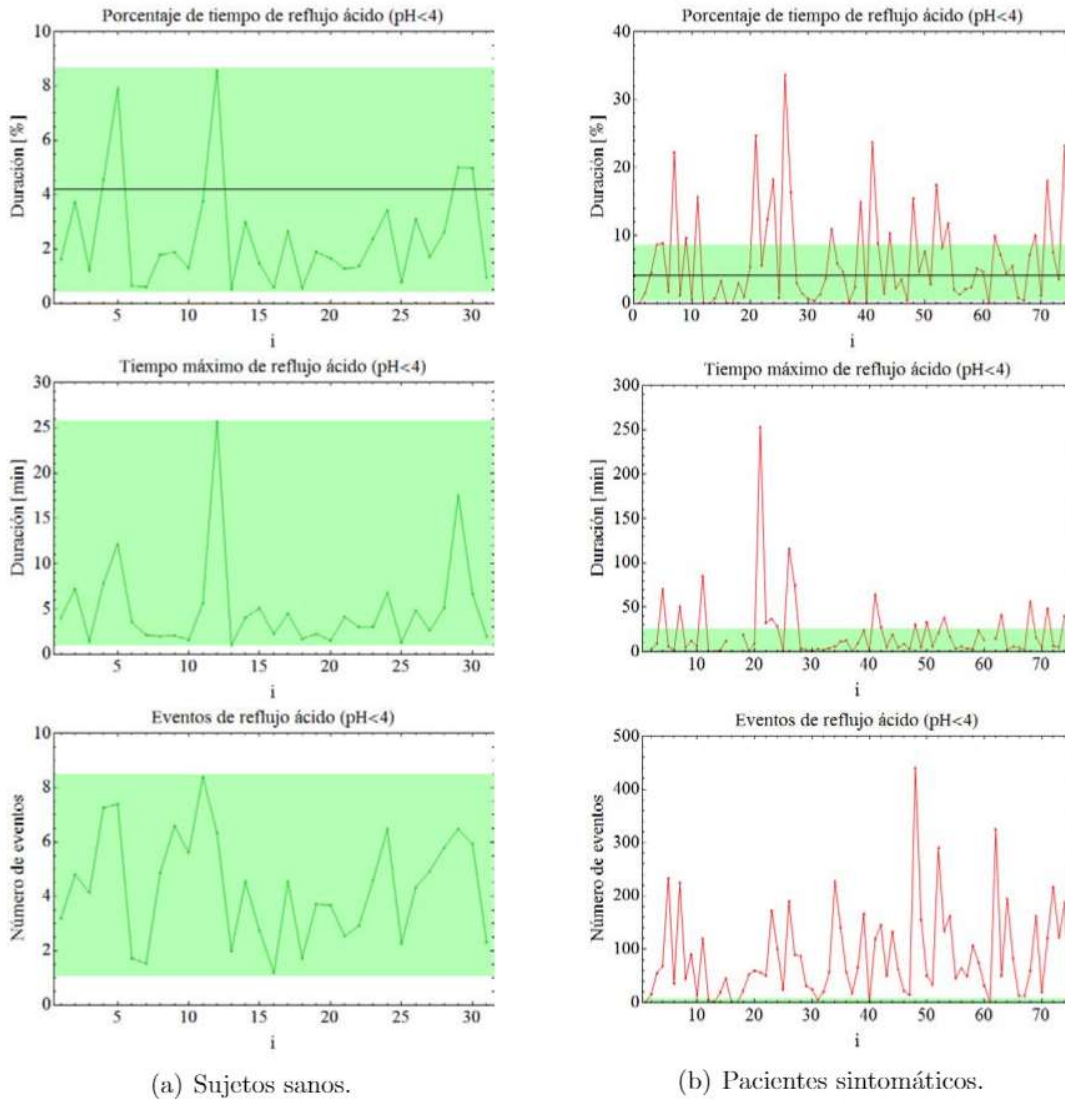


Figura 1.19: Medidas médicas convencionales ácidas encontradas para los sujetos normales (a) y pacientes sintomáticos (b). El rango de valores de los sujetos sanos está indicado por la franja verde en (a) y (b). Aunque muchos valores para pacientes sintomáticos se encuentran fuera del rango característico de los sujetos sanos, hay un número no despreciable de valores para pacientes que no se distinguen de los valores de los controles sanos. Gráficos realizados con los datos proporcionados por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

1.7. Pregunta y motivación de la tesis

El método de diagnóstico para ERGE, como se presenta en el diagrama de flujo de la figura 1.13, no siempre lleva a un buen resultado.

Los casos más drásticos son pacientes con síntomas de ERGE en los que se piensa que su EEI es débil, así que son sometidos a cirugía invasiva para realizar una funduplicatura³⁵ (figura 1.20), sin que haya una mejora en los síntomas. Cuando todos los métodos mostrados en el diagrama de flujo obtienen resultados normales, se concluye que la enfermedad es funcional. Se estima que aproximadamente 33 % de los pacientes no se pueden diagnosticar correctamente [55].

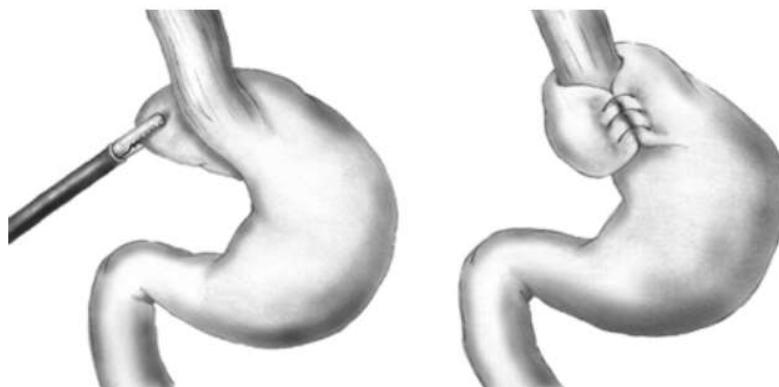


Figura 1.20: Esquema de una funduplicatura de Nissen. Tomada de la referencia [56]

Las razones por los problemas con el método de diagnóstico actual pueden ser múltiples [57, 58]. Por un lado es posible que la valoración tradicional de la pHmetría 24 h (puntuación de De Meester) no es adecuada o suficiente para detectar las anomalías o señales de alarma oportunamente, la cual es la hipótesis que investigaremos lo que sigue. Por otra parte, es posible que la sensación de reflujo ácido se genera también en ausencia de una regurgitación del contenido gástrico por la inversión de la peristalsis del esófago inferior de abajo hacia arriba en vez del movimiento normal de arriba hacia abajo [17]; sin embargo, la prueba de manometría o de radiografía necesariamente se lleva a cabo en el consultorio del médico y por consecuencia es de breve duración, así que, con las tecnologías existentes no hay garantía de detectar problemas con la peristalsis en el paciente³⁶.

³⁵La funduplicatura es un procedimiento quirúrgico en el que se crean una serie de pliegues a nivel del fundus del estómago, generalmente a causa de patologías relacionadas con el esfínter esofágico inferior. Existen diversas técnicas, entre las que destacan la funduplicatura de Nissen y la de Toupet, relacionadas con el reflujo gastroesofágico patológico y la acalasia. El fin de la técnica, en el caso del reflujo, es lograr aumentar el tono del esfínter, evitando así el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago.

³⁶Esta situación no es muy diferente del estudio de arritmias en la dinámica cardíaca, que se puede

Capítulo 1. Introducción

En esta tesis, se investiga si es posible realizar un estudio estadístico más exhaustivo de los datos de la pHmetría 24 h. Es posible argumentar que los análisis existentes, como los presentados en las figuras 1.17 y 1.18, son insuficientes o hasta erróneos. En primer lugar, recientemente, Gardner et al. han demostrado que la distribución de los valores de acidez del monitoreo de pHmetría 24h siguen una ley de potencias, tanto para sujetos sanos como para pacientes sintomáticos [59, 60].

En el caso de la distribución normal, la probabilidad de encontrar el valor x en el conjunto de datos es

$$P(x) \propto e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$

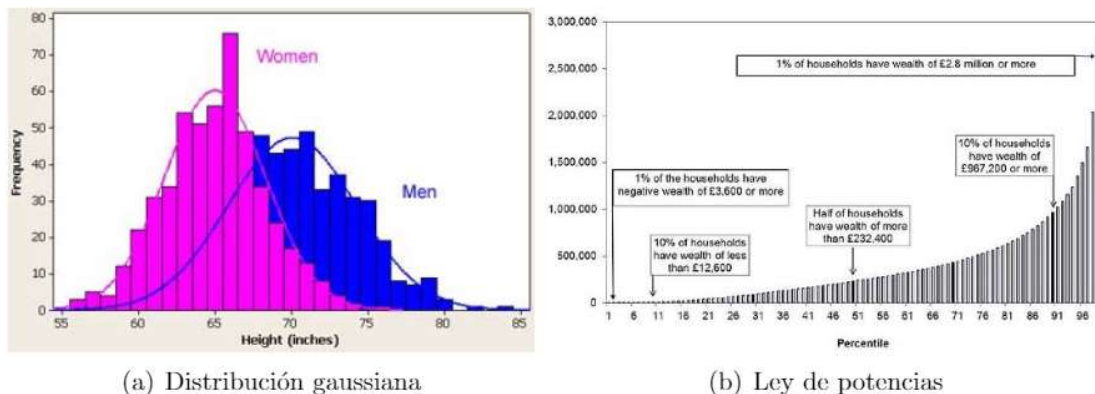
el promedio de la distribución μ es un valor característico que es representativo para toda la distribución, y valores que se encuentran fuera de uno o dos desviaciones estandar σ del promedio son valores extremos. En el caso de una ley de potencias,

$$P(x) \propto \frac{1}{x^\beta},$$

contribuyen muchas escalas en un amplio rango de órdenes de magnitud, así que no existe ningún valor característico y tampoco es obvio como definir umbrales para distinguir valores extremos, ver figura 1.21; cabe mencionar que los fractales geométricos se caracterizan por leyes de potencia [61].

llevar a cabo en el consultorio del médico con un electrocardiograma (ECG) y donde se puede someter al paciente a varios estímulos con el propósito de causar y detectar alguna arritmia, utilizando pruebas de ortostatismo, respiración rítmica, esfuerzo físico, etc., sin embargo, el estándar de oro en la investigación de arritmias es un estudio holter de 24h que consiste de un ECG ambulatorio que permite monitorear al paciente de manera continua durante su vida cotidiana.

Capítulo 1. Introducción



(a) Distribución gaussiana

(b) Ley de potencias

Figura 1.21: Distribución normal contra ley de potencias. (a) La observable de la altura de una persona se distribuye normalmente. Es posible definir una altura promedio para mujeres, y otra para hombres, que es característica para todas las personas dentro de cierto margen de error (la desviación estándar). (b) La riqueza sigue una ley de potencias, hay mucha gente pobre y poca gente rica, es posible que una persona posea órdenes de magnitud más que otra, es imposible caracterizar a un individuo con el valor promedio de riqueza de la distribución.

En la figura 1.22 se presentan las series y distribuciones de los valores de pH de un control sano y de un paciente sintomático, y se puede observar que la distribución sigue aproximadamente una ley de potencias. Con base en la ley de potencias de los valores de pH, Gardner et al. [59, 60] han criticado el umbral $\text{pH}=4$ para distinguir valores normales y anormales en la pHmetría. Por otra parte, hay otros autores que defienden el umbral de $\text{pH}=4$ con argumentos clínicos basados en sensibilidad y especificidad en estudios de cohortes sanos y enfermos [62].

A parte de la discusión sobre la validez del umbral particular de $\text{pH}=4$, experiencia con el monitoreo continuo de otros observables fisiológicos ha demostrado que medidas estadísticas estáticas³⁷ no siempre son capaces para distinguir una patología del estado de salud. La serie de tiempo mejor estudiada en la fisiología es la serie del ritmo cardiaco. En la figura 1.23, se muestra un ejemplo particular de un control sano y un paciente con apnea del sueño, que tienen un ritmo cardiaco y incluso desviación estándar idénticos y sin embargo la dinámica y la variabilidad de las series de tiempo son muy diferentes. En los años pasados, se han propuesto decenas de índices diferentes en dominios diferentes (geometría, tiempo, frecuencia, fractalidad, complejidad, etc.) para evaluar y cuantificar la variabilidad de series de tiempo cardiacas [63].

³⁷Estadística estática se refiere al conjunto de medidas estadísticas aplicadas a un conjunto de datos en el cual no se consideran fluctuaciones con respecto del tiempo; por ejemplo, el promedio, desviación estándar, moda y mediana de un conjunto de edades, estaturas o cualquier otro valor.

Capítulo 1. Introducción

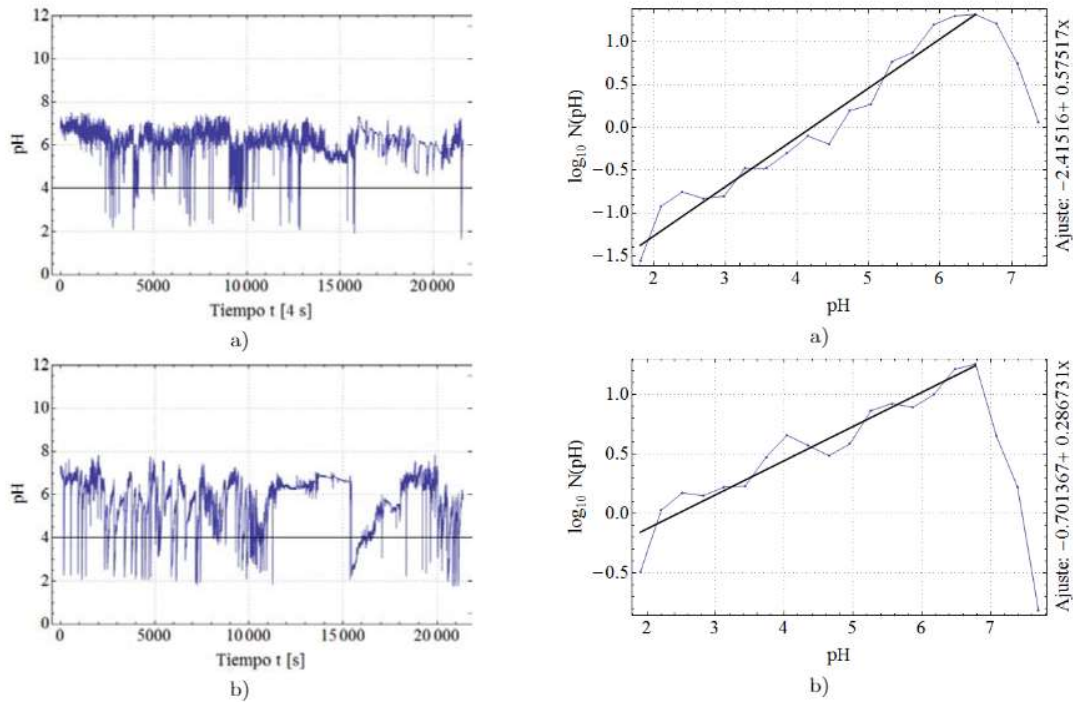
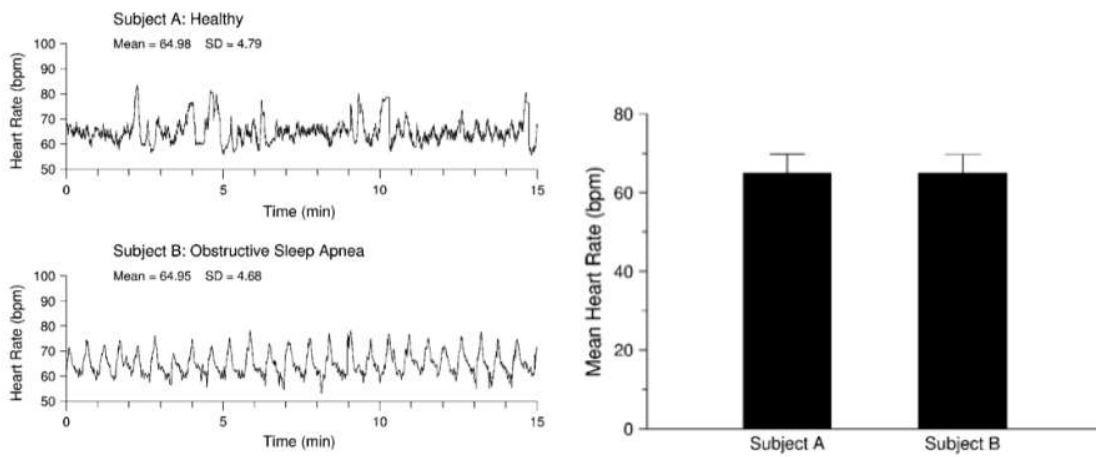


Figura 1.22: Muestra de la serie de tiempo (pH vs t) y del comportamiento de las distribuciones de valores del pH ($\log_{10} N(\text{pH})$ vs pH) en un sujeto sano, a), y un paciente sintomático, b). En los gráficos, la ley de potencia se aprecia como una línea recta en escala log-log y el exponente se encuentra con la pendiente. Gráficos realizados con datos proporcionados por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.



(a) Series de tiempo

(b) Momentos de la distribución μ (altura de barra negra) y σ (límite superior, altura de líneas en T)

Figura 1.23: Dinámica contra estática en el estudio del ritmo cardiaco. (a) Serie de tiempo del ritmo cardiaco de el intervalo entre latidos sucesivos ($1/\Delta t$) durante 15 min y en unidades de latidos por minuto, donde se comparan un control sano (A) y un paciente con apnea del sueño (B). (b) Resumen estadístico convencional de ritmo promedio y desviación estándar. Se puede apreciar que las medidas estáticas no distinguen entre los dos casos aunque las series de tiempo son muy diferentes. Tomada de la referencia [64].

Capítulo 1. Introducción

El propósito de esta tesis es estudiar si algunos de los métodos de series de tiempo que se han aplicado exitosamente en el estudio de la dinámica cardiaca también se pueden utilizar en el estudio del monitoreo continuo de la pHmetría esofágica de 24 h.

Por otra parte, el análisis de la curva ROC³⁸, un método que sirve para comparar la funcionalidad de un método diagnóstico con un estándar, es elaborado por el M. D. Eduardo Cárdenas en el marco de su tesis de Maestría en Ciencias Médicas [65] con base en la estadística desarrollada en esta tesis.

³⁸En la Teoría de detección de señales una curva ROC (acrónimo de Receiver Operating Characteristic, o Característica Operativa del Receptor) es una representación gráfica de la sensibilidad frente a $(1 - \text{especificidad})$ para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. Se utiliza en medicina para comparar un método dicotómico de diagnóstico. Se describirá en la sección 4.2.

Capítulo 1. Introducción

Capítulo 2

Series de tiempo

Una serie de tiempo, temporal o cronológica es una secuencia de datos, observaciones o valores, medidos en determinados momentos del tiempo, ordenados cronológicamente y, usualmente, espaciados entre sí de manera uniforme.

El análisis de series temporales comprende métodos que ayudan a interpretar este tipo de datos, extrayendo información representativa [66]:

- da información sobre la dinámica subyacente del mecanismo u órgano que produce la serie y
- propone métodos para predecir la evolución de la serie en el futuro.

Componentes de una serie de tiempo

El análisis clásico de las series de tiempo supone que tres partes, que actúan conjuntamente, dan como resultado el valor medido de la variable de observación, dichas partes son [67]:

- a) **Tendencia:** Se puede definir como un cambio a largo plazo que se produce en la relación al nivel medio, o el cambio a largo plazo del valor promedio. La tendencia se identifica como un movimiento suave a lo largo de la serie de tiempo.
- b) **Semi-periódica o estacional:** Muchas series de tiempo presentan cierta periodicidad o variación de cierto periodo (horario, diario, semanal, etc.). Estos efectos son fáciles de entender y se pueden medir explícitamente o incluso eliminar de la serie de datos.
- c) **Ruido:** Esta parte no corresponde a ningún patrón de comportamiento determinista, sino que es el resultado de factores fortuitos o aleatorios que inciden de forma aislada en una serie de tiempo.

Capítulo 2. Series de tiempo

De estas tres partes las dos primeras son partes deterministas y la última es estocástica (probabilístico) o aleatoria¹.

Se puede denotar la serie de tiempo como:

$$X_t = T_t + E_t + R_t$$

donde T_t es la tendencia, E_t es la parte estacional y R_t es la parte de ruido.

Clasificación descriptiva

Las series de tiempo se pueden clasificar en [68]:

1. **Estacionarias:** Una serie es estacionaria cuando su distribución es estable a lo largo del tiempo, i.e., cuando la media y la varianza son constantes en el tiempo. Esto se observa gráficamente en cuando los valores de la serie tienden a oscilar alrededor de una media constante y la variabilidad con respecto a esa media también permanece constante en el tiempo.
2. **No estacionaria:** Son series en las cuales la media y la varianza cambian en el tiempo. Los valores en la media determinan una tendencia a crecer o decrecer a largo plazo, por lo que la serie de tiempo no oscila alrededor de un valor constante.

El interés en las series de tiempo no-estacionarias es que muchas de las medidas y técnicas estadísticas convencionales (promedio, desviación estándar, análisis Fourier, etc.) no dan la información suficiente sobre el comportamiento del sistema, o en ocasiones no se pueden aplicar; en este caso, se debe recurrir a aplicar o desarrollar métodos más sofisticados para el análisis.

Para evitar los problemas de la no-estacionariedad de la dinámica de alguna variable, se puede recurrir al “truco” de estudiar en cambio el logaritmo de tal variable. El problema de la no-estacionariedad es bien conocido en la economía. En ese contexto, la observable de interés puede ser el rendimiento de algún producto específico, que corresponde con la proporción del precio en un momento dado S_t comparado con su precio el momento anterior S_{t-1} . La serie de tiempo de la tasa de ganancia de cualquier producto es altamente no-estacionario, así que usualmente se estudia la transformada logarítmica del rendimiento $r_t = \log S_t - \log S_{t-1}$. Después de la transformación, el promedio tiende a ser constante, mientras que la desviación estándar sigue siendo variable en el tiempo. Tal comportamiento de estacionariedad del primer momento y no-estacionariedad del segundo momento se llama “heterocedasticidad” [69].

¹Estocástico es un proceso estadístico en el cual los valores sucesivos de una serie presentan correlaciones, ejemplos de este tipo de procesos son el ruido browniano y el ruido 1/f. Aleatorio es un proceso que se caracteriza porque los valores sucesivos de una serie no están correlacionados, ejemplo de esto es el ruido blanco. Estos procesos se explican en secciones posteriores.

En el caso fisiológico de la acidez esofágica, el efecto de la transformación logarítmica se mostro en la figura 1.5. La serie original de la acidez corresponde con un tren de picos discontinuos que corresponden con cambios de órdenes de magnitud y es difícil de interpretar como una serie de tiempo. En cambio, la serie del logaritmo de la acidez, es decir la serie de pH, se caracteriza por oscilaciones con una amplia variedad de amplitudes y frecuencias. Sin embargo, el promedio y la desviación de la serie de pH son no-estacionarios. En lo que sigue, vamos a considerar también la serie de incrementos, es decir, diferencias entre valores sucesivos, $\Delta pH = pH(i) - pH(i - 1)$, donde el promedio será estacionario pero la varianza no. La serie de los incrementos ΔpH es un ejemplo de una serie heterocedástica.

2.1. Distribuciones y momentos estandarizados

En esta sección se describirán los métodos de análisis estadístico más usuales, se hará uso de series periódicas, aleatorias, estacionarias y series de tiempo fisiológica para ejemplificar gráficamente cada uno de estos métodos.

Momentos estáticos de la distribución de los datos

Una de las descripciones más usuales y sencillas de una serie de tiempo es el cálculo de su histograma (distribución de probabilidad) y de los momentos estáticos de la distribución [70, 71].

El **promedio** μ es el primer momento estandarizado, sirve para conocer el valor aproximado alrededor del cual está evolucionando la serie; la media aritmética de una variable aleatoria se considera como una cantidad numérica alrededor de la cual los valores de la variable aleatoria tienden a agruparse, por lo tanto, el promedio es una medida de tendencia central.

El promedio está definido como:

$$\mu(x) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad (2.1)$$

donde x_i es el i -ésimo elemento y N es el número total de elementos en la serie.

La **varianza** σ^2 es el segundo momento, es la desviación cuadrática de la media, una medida de la dispersión de la distribución de probabilidad; se define como:

$$\sigma^2(x) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [x_i - \mu(x)]^2 \quad (2.2)$$

también, con este mismo fin, se suele utilizar la desviación estándar σ , definida como:

$$\sigma(x) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N [x_i - \mu(x)]^2} \quad (2.3)$$

Aunque la varianza es el segundo momento estandarizado, la desviación estándar es más usual porque tiene las mismas unidades que los datos y se puede graficar junto con estos representando un margen de incertidumbre.

El **sesgo** Skew es el tercer momento, se relaciona con la asimetría de la distribución de probabilidad, en este caso nos indica la aparición de una tendencia hacia valores mayores o menores que el promedio; es una medida de la asimetría, qué tan centrado es el histograma con respecto de la distribución normal (ver figura 2.1).

El sesgo está definido como:

$$\text{Skew}(x) = \frac{1}{N\sigma^2} \sum_{i=1}^N [x_i - \mu(x)]^3 \quad (2.4)$$

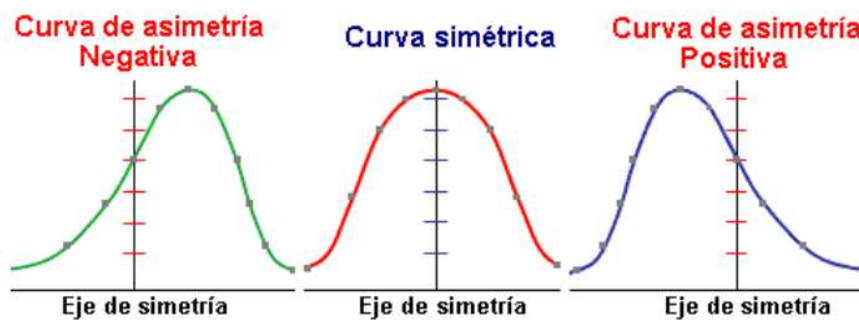


Figura 2.1: Diferentes asimetrías en la distribución de valores; se puede observar que para $\text{Skew} > 0$, se hace una cola hacia la derecha de la distribución, y para $\text{Skew} < 0$ se hace una cola hacia la izquierda, con respecto de la media. Tomada de la referencia [72]

La **curtosis** Kurt es el cuarto momento, este nos indica qué tan platicúrtica o mesocúrtica es la distribución de probabilidad en comparación con la distribución normal. Un valor de curtosis positivo, describe una distribución que tiene un pico angosto y alto (más alto y angosto que la distribución normal), con colas largas hacia valores extremos; si el valor de curtosis es negativo, se describe una distribución que tiene un pico redondeado y bajo (más bajo y redondo que el de la distribución normal), con colas cortas [71] (ver figura 2.2).

Capítulo 2. Series de tiempo

Una curtosis grande implica que la mayor parte de la varianza resulta de los valores extremos, muy grandes pero poco probables. En cambio, una curtosis negativa significa que la mayor parte de la variabilidad se debe a la pequeña variabilidad de los valores muy frecuentes cercanos al promedio.

La curtosis se define como:

$$\text{Kurt}(x) = \frac{1}{N\sigma^3} \sum_{i=1}^N [x_i - \mu(x)]^4 \quad (2.5)$$

pero se extiende más la definición del exceso de curtosis ExKurt como:

$$\text{ExKurt}(x) = \frac{1}{N\sigma^3} \sum_{i=1}^N [x_i - \mu(x)]^4 - 3 \quad (2.6)$$

en la cual se sustrac 3 (la curtosis de la distribución normal) con la finalidad de tener un valor 0 para la normal.

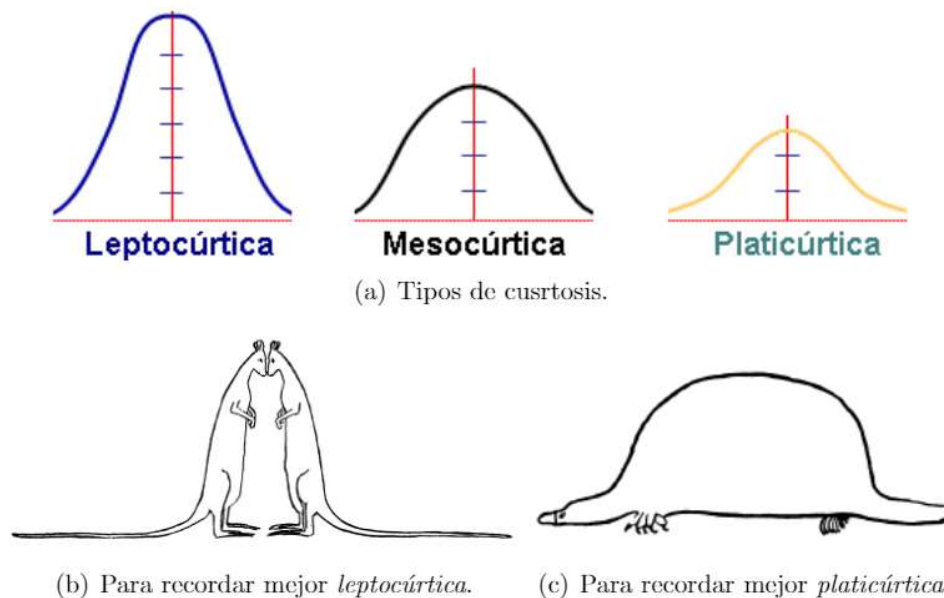


Figura 2.2: Diferentes tipos de distribución descrita por el valor de la curtosis. Tomadas de las referencias [72, 73]

Capítulo 2. Series de tiempo

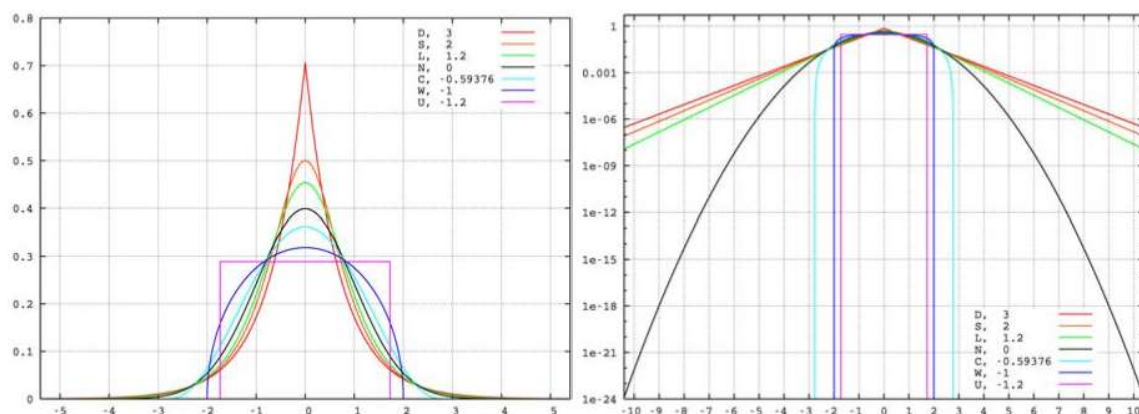


Figura 2.3: Algunas de las distribuciones más conocidas, con sus respectivos valores de ExKurt, en escala lineal (izquierda) y en escala semilog (derecha). Tomado de la referencia [74]. Las distribuciones leptocúrticas son: En rojo la distribución de Laplace (D), con $\text{ExKurt}=3$. En naranja la distribución secante hiperbólica (S), con $\text{ExKurt}=2$. En verde la distribución logística (L), con $\text{ExKurt}=1.2$. La distribución mesocúrtica es la curva de color negro, la distribución normal (se ve como una parábola invertida en la gráfica en escala logarítmica) (N), con $\text{ExKurt}=0$. Las distribuciones platicúrticas son: En cian la distribución del coseno elevado (C), con $\text{Exkurt}=-0.0593762$. En azul la distribución del semicírculo de Wigner (W), con $\text{Exkurt}=-1$. En magenta la distribución uniforme (para mayor claridad, está representada como un rectángulo en ambas escalas) (U), con $\text{Exkurt}=-1.2$.

Así, tomando la distribución normal como referencia se encuentran:

1. distribuciones más picudas y con más cola que la distribución normal, leptocúrtica, con $\text{Exkurt} > 0$,
2. una distribución normal, mesocúrtica, con $\text{ExKurt} = 0$,
3. distribuciones más redondas y con menos cola que la distribución normal, platicúrtica, con $\text{ExKurt} < 0$.

Sin embargo, la curtosis es criticada por su extrema dependencia de los valores atípicos (outliers) que se presentan en los datos.

Estos dos últimos momentos evalúan, en resumen, qué tan gaussiano es el histograma de la serie de tiempo; con estas definiciones de sesgo y curtosis, una distribución gaussiana tiene $\text{Skew} = 0$ y $\text{ExKurt} = 0$.

Un ejemplo de la utilidad de los momentos estáticos se encuentra en su aplicación al ritmo cardiaco; en las figuras 2.5 y 2.4 se muestra cómo cambia el intervalo promedio entre latidos sucesivos.

Capítulo 2. Series de tiempo

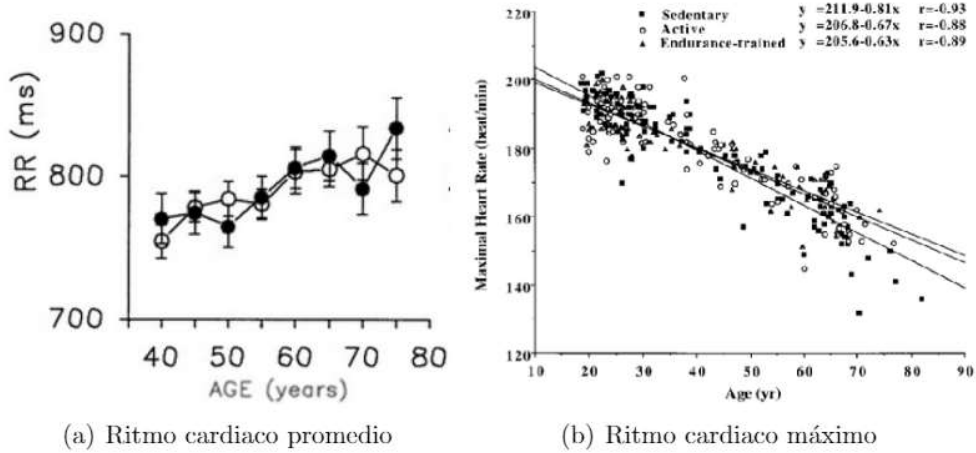


Figura 2.4: Ritmo cardiaco promedio o intervalo RR promedio entre latidos sucesivos. (a) El ritmo cardiaco máximo que puede realizar el corazón disminuye con la edad. (b) El ritmo cardiaco en estado de reposo aumenta con la edad. Tomadas de las referencias [75, 76]

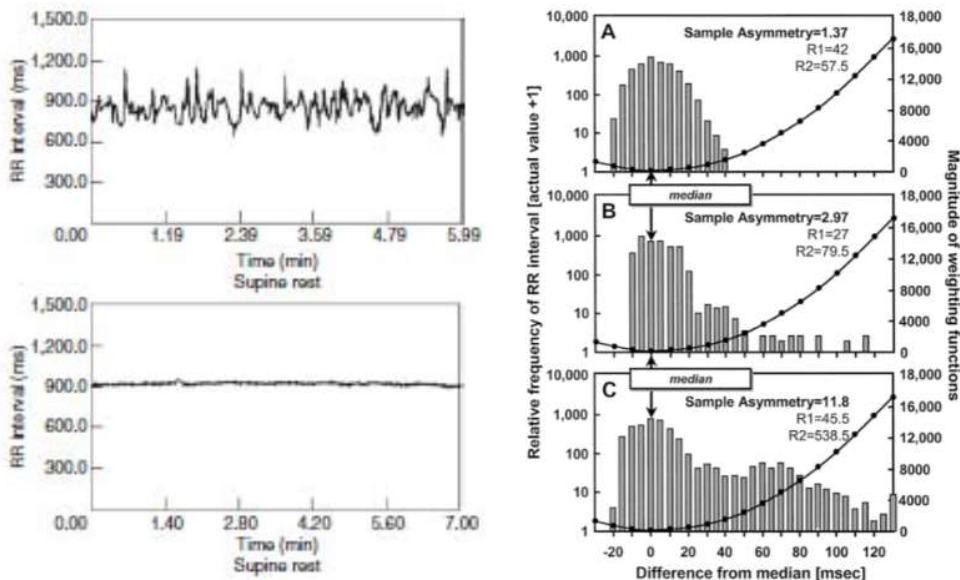


Figura 2.5: (a) Series de intervalos RR de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva leve (arriba) y severa (abajo). (b) Un aumento en el sesgo de la distribución en los intervalos RR puede ser una señal de alerta temprana de sepsis en neonatos. Tomadas de las referencias [77, 78].

2.2. Análisis espectral Fourier en escala lineal

La serie de tiempo $x(t)$ más sencilla es una onda sinusoidal, $x(t) = A \text{sen}(2\pi ft + \phi)$, que se determina completamente con los parámetros de amplitud A , frecuencia f y la fase ϕ .

Utilizando la transformada continua de Fourier (ecuación 2.7) [79] o la transformada discreta de Fourier (ecuación 2.8) [80]

$$F(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} x(t)e^{-i\omega t} dt \quad (2.7)$$

$$f(j) = \frac{1}{2\pi} \sum_{k=0}^{n-1} x_k e^{-\frac{2\pi i}{n} jk}; \quad j = 0, 1, \dots, n-1. \quad (2.8)$$

(donde ω es la frecuencia angular $2\pi f$) cualquier serie periódica $x(t)$ se puede descomponer como una suma de senos y cosenos de diferentes frecuencias

$$x(t) = \sum_0^{\infty} a_k \cos(2\pi f_k t) + b_k \text{sen}(2\pi f_k t)$$

donde f_k es la frecuencia del k -ésimo elemento de la serie, la suma se restringe a $k = 0, 1, \dots, N/2$ para una serie discreta de longitud N (teorema de Nyquist [81]).

En la figura 2.6 se muestra el espectro de potencias $P(f) = |X(f)|^2$.

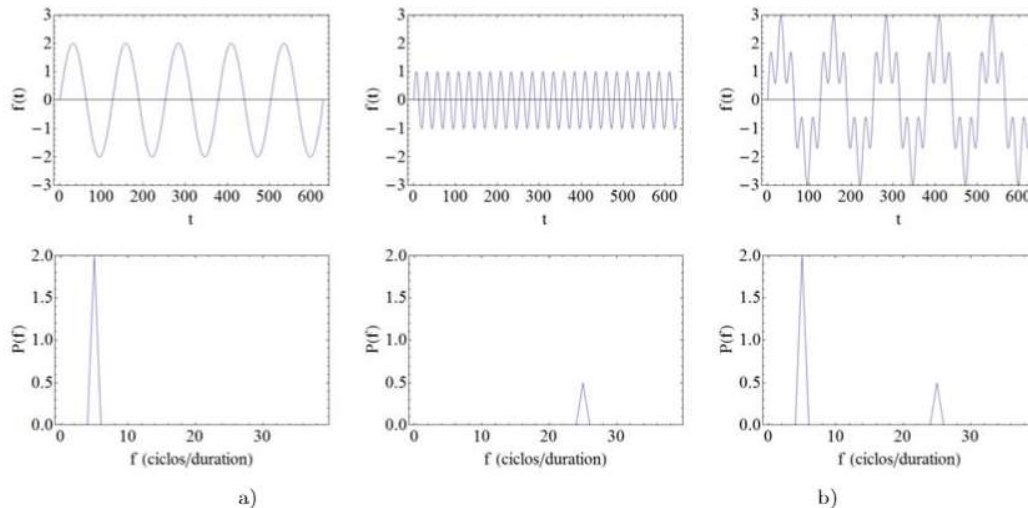


Figura 2.6: Representación gráfica, a), y espectro de frecuencias, b), de tres series de tiempo senoidales.

En esta figura, los espectros son discretos, indicando que las series correspondientes son periódicas. En una señal fisiológica, los espectros de potencia obtenidos de las series de la evolución en el tiempo de algún observable usualmente no son discretos sino continuos, indicando que tales series en general no son estrictamente periódicas.

2.3. Análisis espectral Fourier en escala logarítmica (monofractal)

Debido a que las series de datos fisiológicos tienen un comportamiento fractal (como se muestra en la figura 2.7), se aprovecha esta propiedad para realizar un estudio dinámico en series de tiempo.

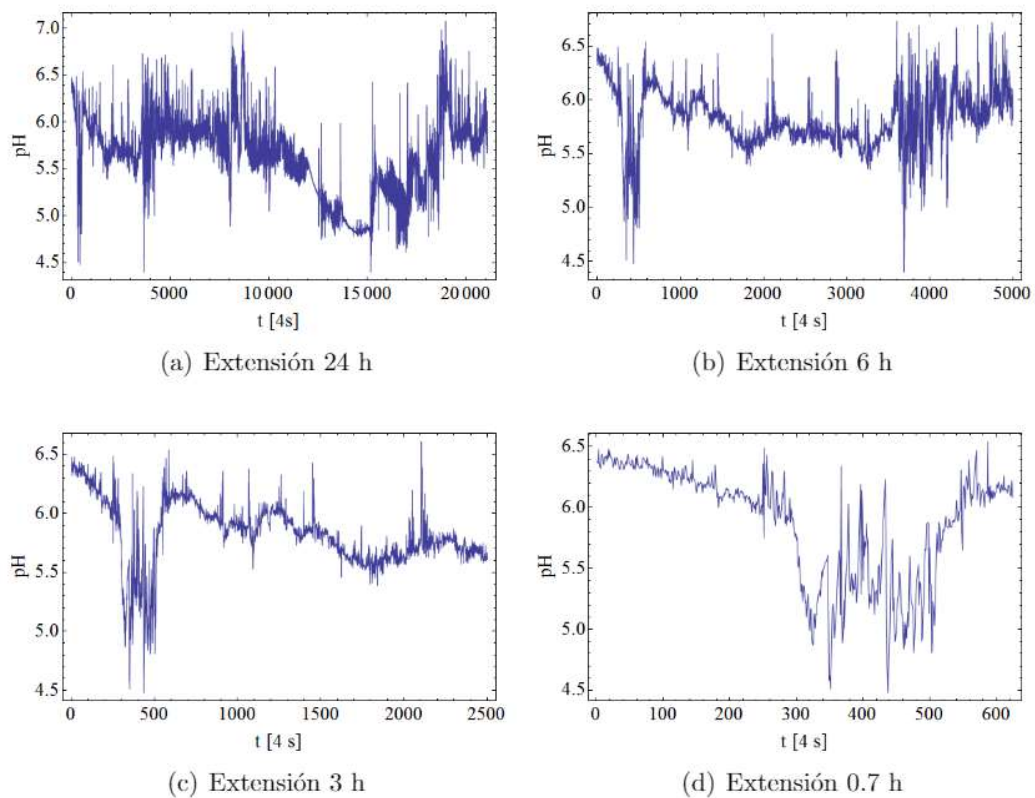


Figura 2.7: Ejemplo de serie de tiempo fractal. Cambio de escala en una serie de tiempo pHmétrica, acercamiento a los primeros 41.6 min. Gráficas generadas a partir de la base de datos del INMCNSZ.

Interpretación del análisis espectral (caso cardíaco)

“La ciencia no es sino una perversión de sí misma a menos que tenga como objetivo final el mejoramiento de la humanidad.” Nikola Tesla

Como se mencionó anteriormente, los diferentes ruidos matemáticos presentan, cada uno, alguna característica en la organización de sus datos (aleatoriedad, rigidez, etc.); estas características son clave en el estudio de los ruidos mencionados, ya que pueden ayudar a relacionarlos con las series de tiempo fisiológicas.

En el caso de las series de tiempo cardíacas, se han realizado análisis de diferentes patologías; como ejemplos de estas series, se puede mencionar la serie de intervalos RR de un sujeto sano o de un sujeto de edad avanzada.

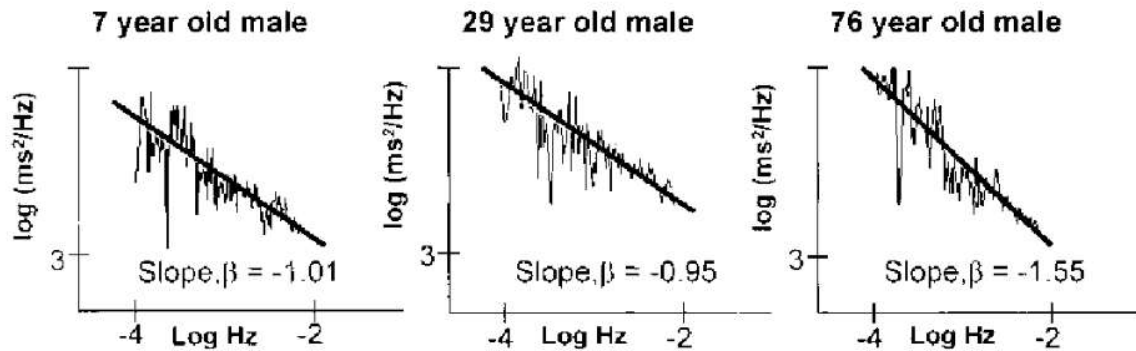
Cuando las series de tiempo cardíacas son estudiadas con el análisis espectral Fourier, se encuentra una ley de potencia, $P(f)=f^\beta$, donde $-2 \leq \beta \leq 0$ [82].

Los estudios han confirmado que un corazón sano se caracteriza por una serie compleja y una alta *variabilidad del ritmo cardíaco* (*Heart Variability Ratio, HVR*); también se ha demostrado que, en condiciones adversas, la serie de tiempo cardíaca se degenera hacia la aleatoriedad (como se ve en la fibrilación) o hacia la rigidez (como se ve en el envejecimiento), en ambos casos se observa una pérdida de HVR [83, 84].

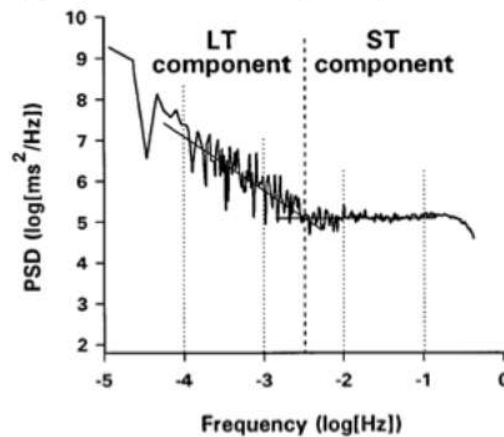
Como resultado, se observa que hay una relación entre las diferentes patologías y los ruidos matemáticos anteriormente mencionados.

Se encontró que en el caso de un corazón que está sufriendo una fibrilación, el exponente espectral $\beta = 0$, igual que para el ruido blanco (aleatorio); en el caso de un sujeto de edad avanzada (en etapa de envejecimiento), el exponente espectral $\beta = -2$, igual que para el ruido browniano (rígido); cuando se analiza la serie de tiempo de un corazón sano, el exponente espectral $\beta = -1$, igual que para el ruido rosa (complejo).

En la figura 2.8 se muestra la degeneración hacia la rigidez debida al envejecimiento de las personas y la degeneración hacia la aleatoriedad debida a una fibrilación atrial.



(a) Dinámica cardíaca y envejecimiento



(b) Dinámica cardíaca y patología (fibrilación auricular)

Figura 2.8: Espectros de frecuencia calculados a las series de tiempo cardíacas obtenidas de 3 sujetos sanos (a) de 7, 29 y 76 años respectivamente. Espectro de frecuencia calculado para una serie de tiempo cardíaca de un sujeto con fibrilación atrial (b). Tomadas de las referencias [84, 85].

Es debido al éxito de estos resultados que se pretende analizar de la misma manera a las series obtenidas de los estudios gástricos.

Ya que el sistema nervioso tiene acciones, aparentemente, antagónicas en las actividades cardíacas y digestivas, se esperan resultados que se puedan interpretar de manera similar a los resultados obtenidos del análisis cardíaco.

Las series de tiempo con exponentes espectrales $\beta = 0$, $\beta = -1$ y $\beta = -2$ se pueden modelar fácilmente con algunos ruidos matemáticos: ruido blanco, rosa y browniano, como se ve en la siguiente sección.

Modelos de ruido matemático

A continuación, se describen tres tipos de ruido, modelos matemáticos de series de tiempo fractales [67]. En lo siguiente, pueden ser de ayuda como referencia en el estudio de series de tiempo fisiológicas, que también son aproximadamente fractales.

Ruido blanco

El ruido blanco es una señal aleatoria que se caracteriza por el hecho de que sus valores de señal en dos tiempos diferentes no guardan correlación estadística.

Dado que la luz blanca contiene todas las frecuencias del espectro visible en igual amplitud, el ruido blanco deriva su nombre de contener también todas las frecuencias con la misma intensidad.

Esto significa que la señal contiene todas las frecuencias y todas ellas muestran la misma potencia, posee la misma densidad espectral de potencia a lo largo de toda la banda de frecuencias. Es una señal no correlativa, i. e., en el eje del tiempo la señal toma valores sin ninguna relación unos con otros (aleatoriamente).

El ruido blanco es un caso simple de proceso aleatorio, donde los valores son independientes e idénticamente distribuidos a lo largo del tiempo con media igual a cero y varianza constante, se denota por ϵ_t (los valores sucesivos de la serie de tiempo).

$$\begin{aligned}\epsilon_t &\sim N(0, \sigma^2), \\ \text{Cov}(\epsilon_{t_i}, \epsilon_{t_j}) &= 0, \forall t_i \neq t_j\end{aligned}$$

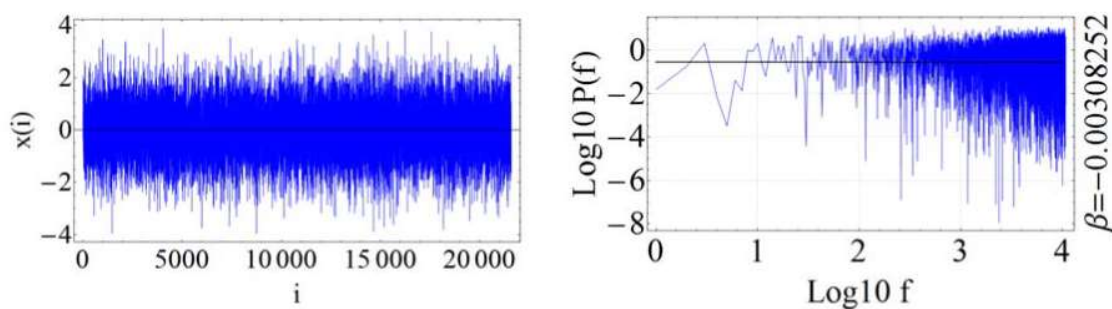


Figura 2.9: Serie de tiempo del ruido blanco, con media cero y varianza constante e igual a uno, a la derecha, su espectro de frecuencias.

Ruido browniano

El ruido rojo o browniano (llamado así en honor a Robert Brown, descubridor del movimiento browniano) está compuesto principalmente por frecuencias graves (bajas) y medias. No es un ruido muy común, pero existente en la naturaleza. No es aleatorio como el ruido blanco, sino que tiene una tendencia hacia la rigidez; además resulta de la suma de elementos consecutivos (integración) de la serie de ruido blanco, i.e., para el ruido browniano

$$y(m) = \sum_{i=1}^m x(i).$$

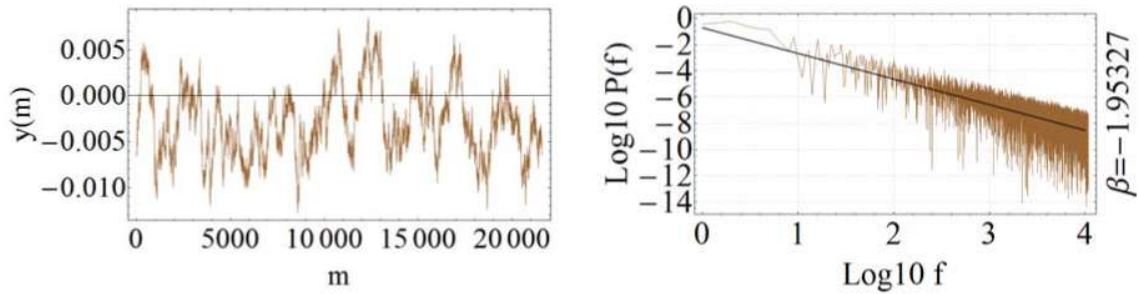


Figura 2.10: Serie de tiempo del ruido browniano con su respectivo espectro de frecuencias.

Ruido 1/f

El ruido rosa está caracterizado por una relación inversamente proporcional a la frecuencia ($1/f$). Este tipo de ruido no es tan aleatorio como el ruido blanco, ni tan rígido como el ruido browniano.

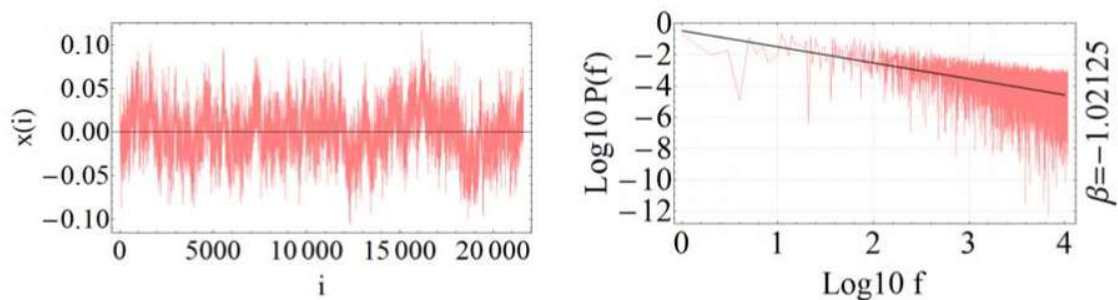


Figura 2.11: Serie de tiempo del ruido 1/f junto con su espectro de frecuencias.

Anticorrelación

En el caso de una serie correlacionada $x(t)$ que oscila alrededor de un promedio μ , si tenemos un valor particular que es mayor que el promedio, $x(t_0) > \mu$, muy probablemente los valores vecinos también son mayores que el promedio, $x(t_0 \pm \Delta t) > \mu$; pero, si tenemos un valor particular que es menor que el promedio, $x(t_0) < \mu$, muy probablemente los valores vecinos también son menores que el promedio, $x(t_0 \pm \Delta t) < \mu$ [86] ver la figura 2.12(a). La serie de el ruido $1/f$ y de ruido browniano (figuras 2.10 y 2.11) son ejemplos de series correlacionadas. Las series correlacionadas se caracterizan por un espectro de potencias con un exponente espectral β negativo, es decir, con pendiente negativa en escala log-log. Esta relación se vuelve más probable mientras más correlacionada la serie de tiempo, es decir, mientras más negativo el exponente espectral β , y también el rango Δt sobre el cual se aprecia que la relación aumenta.

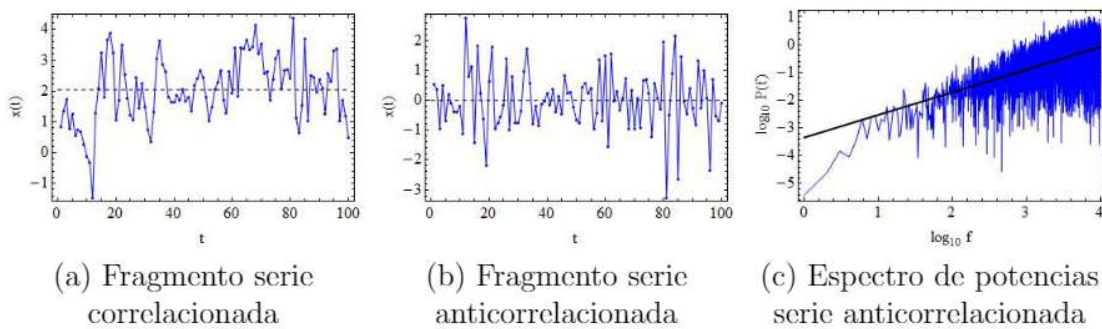


Figura 2.12: Correlación comparada con anticorrelación. En el caso de la correlación hay un efecto de *clustering*, es decir, puntos vecinos tienen una alta probabilidad para tener valores parecidos con respecto al promedio. En el caso de anticorrelación hay un efecto de *staggering*, es decir, puntos vecinos tienen una alta probabilidad para tener valores opuestos con respecto al promedio. (a) Fragmento de ruido $1/f$ correlacionado ($\beta = -1$). (b) Fragmento de ruido f ($\beta = +1$). (c) Espectro de potencias de ruido f , se puede apreciar que el exponente espectral es $\beta \approx +1$.

Por otra parte, en el caso de una serie anticorrelacionada $x(t)$ que oscila alrededor de un promedio μ , si tenemos un valor particular que es mayor que el promedio, $x(t_0) > \mu$, muy probablemente los primeros vecinos son menores que el promedio, $x(t_0 \pm 1) < \mu$; pero, si tenemos un valor particular que es menor que el promedio, $x(t_0) < \mu$, muy probablemente los primeros vecinos son mayores que el promedio, $x(t_0 \pm 1) > \mu$, véase la [86] y el panel (b) de la figura 2.12. En este caso, el exponente espectral β de la serie es positivo, i.e., el espectro de potencias tiene una pendiente positiva en escala log-log. Esta relación se vuelve más probable mientras más anticorrelacionada es la serie de tiempo, i.e., mientras más positivo el exponente espectral β .

En el caso del ruido blanco, se trata de una serie aleatoria, así que no hay ninguna relación entre un valor particular de la serie de tiempo y sus vecinos, la serie no es correlacionada ni anticorrelacionada [86].

Capítulo 2. Series de tiempo

El análisis espectral se realizará tomando como referencia el exponente espectral β con las características que describe, esto permitirá comparar las series de tiempo fisiológicas con las funciones matemáticas, y sus características, descritas anteriormente.

Interpretación del análisis espectral de ruidos matemáticos: fuerza de correlación

El exponente espectral, que a partir de ahora se denotará con β , es característico de cada densidad espectral; esto se explica con los diferentes tipos de ruidos descritos anteriormente. Supongase una densidad espectral $G * f^\beta$:

- para el **ruido blanco** la densidad espectral es constante, i.e., $C = C/f^0 = C * f^0$, implicando que para el ruido blanco, $\beta = 0$;
- para el **ruido rosa** la densidad espectral está dada por $B/f = B/f^1 = B * f^{-1}$, i.e., para el ruido rosa, $\beta = -1$;
- la densidad espectral del **ruido browniano** se caracteriza por $F_0/f^2 = F_0 * f^{-2}$, esto implica que para el ruido browniano, $\beta = -2$.
- finalmente, series de tiempo fractales anticorrelacionadas se caracterizan por $P(f) = C * f^\beta$ con $\beta > 0$

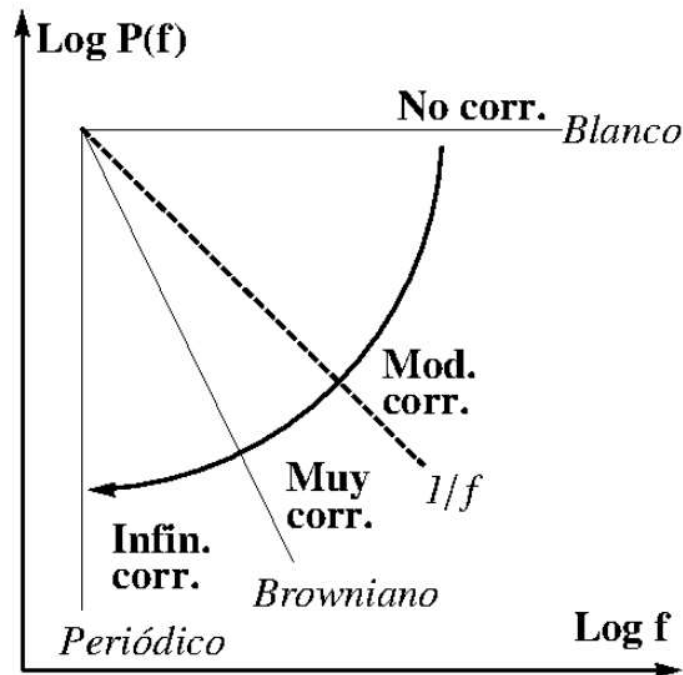


Figura 2.13: Espectro de potencias, en escala log-log, esquemático. Cuando el espectro $1/f$ pierde correlación, se aplanan y se convierte en ruido aleatorio (blanco); si sus correlaciones se incrementan, su pendiente se hace más inclinada. Si las correlaciones crecen al máximo se tendrá una serie completamente periódica, y la pendiente será infinita (completamente perpendicular) [87, 88].

En la figura 2.13 se muestra como el espectro de potencias esquemático en escala logarítmica, $P(f) \propto f^\beta$ ($-\infty \leq \beta \leq 0$). Un extremo es el espectro plano del ruido blanco ($\beta = 0$) como en el caso de la fibrilación auricular (figura 2.8(b)), donde no hay correlaciones pero contribuyen muchas frecuencias. Otro extremo es el espectro vertical de una señal (cuasi)periódica ($\beta = -\infty$) como en el caso de la apnea del sueño (figura 1.23) que tiene una correlación maximizada y contribuye una sola frecuencia. El ruido rosa ($1/f$, $\beta = 1$), característico para un ritmo cardiaco sano (figura 2.8(a)), está justo en el medio de los dos extremos. Se observa que un ritmo cardiaco sano se puede degenerar bidireccionalmente, perdiendo o aumentando correlación, como en el caso del envejecimiento acercándose a ruido browniano.

La fuerza de correlación se puede estimar con

$$\beta \approx \frac{|\Delta \log P|}{|\Delta \log f|}$$

i.e., la fuerza de correlación es mayor mientras más potencia ($\Delta \log P$) se concentra en el rango de frecuencias ($\Delta \log f$) menores [88]. Así se entiende que la fuerza de correlación

es nula para el ruido blanco ($\beta = 0$), moderada para ruido rosa ($1/f$, $\beta = 1$), fuerte para ruido browniano ($\beta = -2$) e infinita para una serie periódica ($\beta = -\infty$).

Estacionariedad y no-estacionariedad

En la figura 2.14(a) ilustra la difusión de $N = 100$ partículas que realizan un movimiento browniano en el tiempo, $x(t)$. Al tiempo $t = t_0 = 0$ todas las partículas inician en el mismo punto $x(t_0) = 0$, y se puede apreciar que las trayectorias de las partículas se difunden en el espacio con el curso del tiempo. Se puede utilizar la desviación estándar σ del conjunto de trayectorias como una medida del tamaño de la nube, y se encuentra que la desviación estándar escala con el tiempo como,

$$\sigma(t) \propto t^{1/2}. \quad (2.9)$$

En la figura 2.14(c) se ilustra la situación cuando las $N = 100$ partículas realizan un movimiento $x(t)$ que obedece la estadística $1/f$. En este caso, las trayectorias no se difunden y al contrario permanecen confinados en el espacio con desviación estándar constante,

$$\sigma(t) = \text{const.} \quad (2.10)$$

Se pueden estudiar las propiedades de difusión no solamente de un conjunto de N partículas (una nube de trayectorias) pero también de una partícula individual (una sola trayectoria o serie de tiempo). En este caso, podemos estudiar la distancia promedio $\overline{\Delta x}$ que viaja la partícula durante un cierto intervalo de tiempo Δt , la cual en el caso de un movimiento Browniano está dada por la ley de difusión [89],

$$\overline{\Delta x}(\Delta t) = \langle |x(t + \Delta t) - x(t)|^2 \rangle^{1/2} \propto \Delta t^{1/2}, \quad (2.11)$$

donde el exponente $1/2$ se obtiene como la pendiente de la función $\overline{\Delta x}(\Delta t)$ en escala log-log, ver figura 2.14(b). Como la incertidumbre de la posición de la partícula $\sigma(\Delta t) = \overline{\Delta x}$ aumenta con el tiempo, la serie de tiempo de la trayectoria en este caso es no-estacionaria. La ecuación anterior se puede generalizar para cualquier tipo de movimiento,

$$\overline{\Delta x}(\Delta t) = \langle |x(t + \Delta t) - x(t)|^2 \rangle^{1/2} \propto \Delta t^H, \quad (2.12)$$

donde H es el exponente de Hurst. En el caso de una partícula que sigue una trayectoria con estadística $1/f$, ver figura 2.14(d), se puede ver que $H \approx 0$ así que la incertidumbre de la posición de la partícula es constante en el tiempo, $\sigma(\Delta t) = \overline{\Delta x} = \text{const.}$, y la serie de tiempo es estacionaria.

Capítulo 2. Series de tiempo

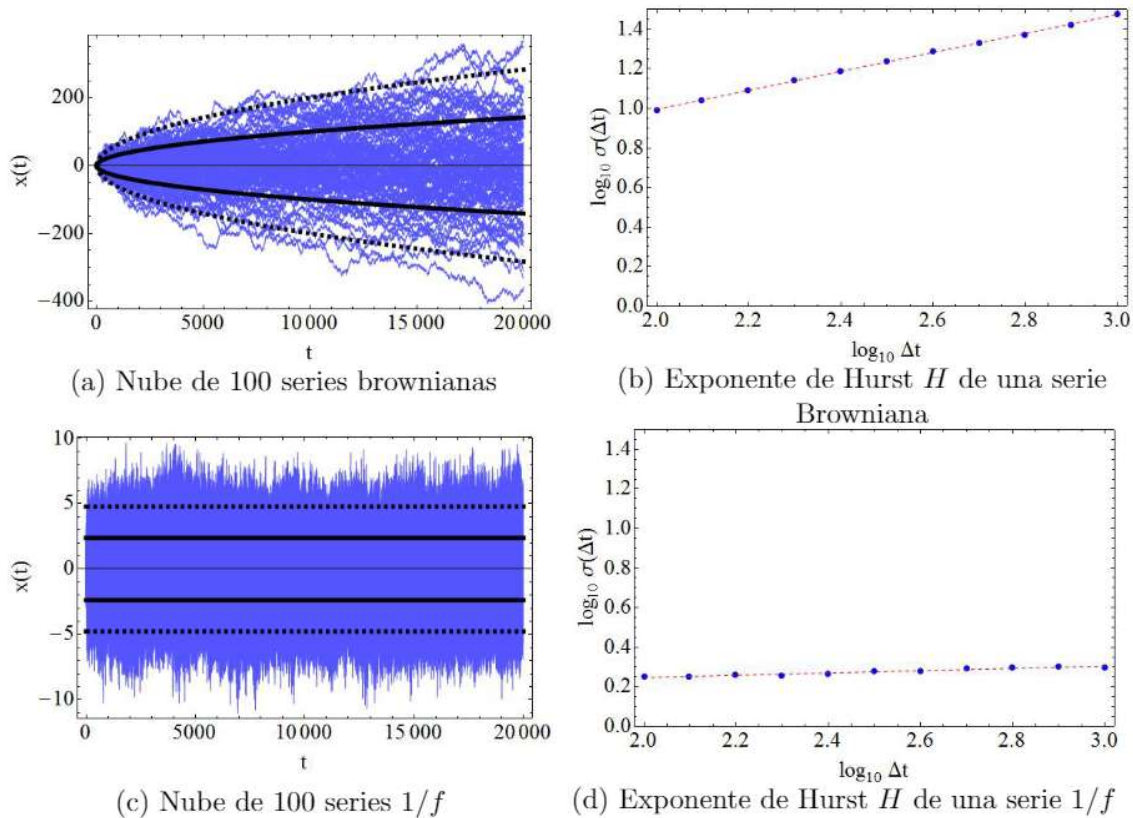


Figura 2.14: Estacionariedad y no-estacionariedad en series de tiempo. (a) Una nube de series Brownianas que empiezan en el mismo punto se difunde con el tiempo y son entonces no-estacionarias. Se muestra la desviación estándar como función del tiempo, $\sigma(t) \propto t^{1/2}$ (curva negra continua) y $2\sigma(t)$ (curva negra quebrada). (b) Cálculo del exponente de Hurst $H = 1/2$ para una serie Browniana individual. (c) Una nube de series $1/f$ que empiezan en el mismo punto no se difunden con el tiempo y son entonces estacionarias. Se muestra la desviación estándar que es una constante $\sigma = \text{const.}$ (curva negra continua) y 2σ (curva negra quebrada). (d) Cálculo del exponente de Hurst $H \approx 0$ para una serie $1/f$ individual. Las figuras (a) y (c) están inspiradas en [90].

2.4. Análisis multifractal

“En el fondo, los científicos somos gente con suerte: podemos jugar a lo que queramos durante toda la vida.” Lee Smolin

Los ruidos matemáticos que se discutieron anteriormente, obedecen una sola ley de potencias, $P(f) \propto f^\beta$, son ejemplos de monofractales en el tiempo, es decir, con un único exponente de escalamiento β es suficiente para describir toda la dinámica de la serie de tiempo. Sin embargo, series de tiempo fisiológicas, como el ritmo cardiaco, no siempre obedecen una única ley de potencias sobre todo el rango de frecuencias. Sobretudo en el caso de patologías o del envejecimiento humano, muchas veces se observa un fenómeno de *crossover* a cierta frecuencia característica entre dos dinámicas diferentes [91, 92, 93], ver figura 2.15.

Ya que el crossover indica la presencia de diferentes tipos de dinámica en la serie de tiempo, y la necesidad de describir la dinámica con varios exponentes de escalamiento, puede ser una indicación para la naturaleza multifractal de los datos. Otra indicación para la multifractalidad de los datos es cuando diferentes fragmentos de la serie de tiempo original dan lugar a diferentes leyes de potencia, o cuando la ley de potencias depende crucialmente del proceso de muestreo para generar los datos.

Para aclarar el concepto de multifractales, se puede generalizar la función de fluctuación de segundo orden $F_2(\Delta t) = \sigma(\Delta t)$ a una función de fluctuación de orden q $F_q(\Delta t)$, esta función tiene la forma

$$F_q(\Delta t) = \langle |x(t + \Delta t) - x(t)|^q \rangle^{1/q} \propto \Delta t^{H(q)}. \quad (2.13)$$

En general, para cada orden q se obtiene un exponente $H(q)$ diferente, donde $H(q)$ es una función decreciente de q . En tal caso, se dice que la serie de tiempo es multifractal, con un ancho multifractal $\Delta H = H(-\infty) - H(+\infty)$, ver figura 2.16. Series de tiempo para las cuales todos los exponentes $H(q)$ son iguales al exponente de Hurst, i.e. $\Delta H = 0$ son monofractales, y se caracterizan por un único exponente, que es H . Es importante notar que en la práctica se utilizan métodos más avanzados para determinar el espectro multifractal, como p.ej. multifractal detrended fluctuation analysis (MFDFA) [95, 96], que son capaces de separar las fluctuaciones de tendencias polinomiales y así se pueden aplicar también a series no-estacionarias.

En lo siguiente se utilizará la curva $f(a)$ para el análisis de las series de tiempo, ya que es el método mas avanzado que quita tendencias (MFDFA) [95, 96].

Capítulo 2. Series de tiempo

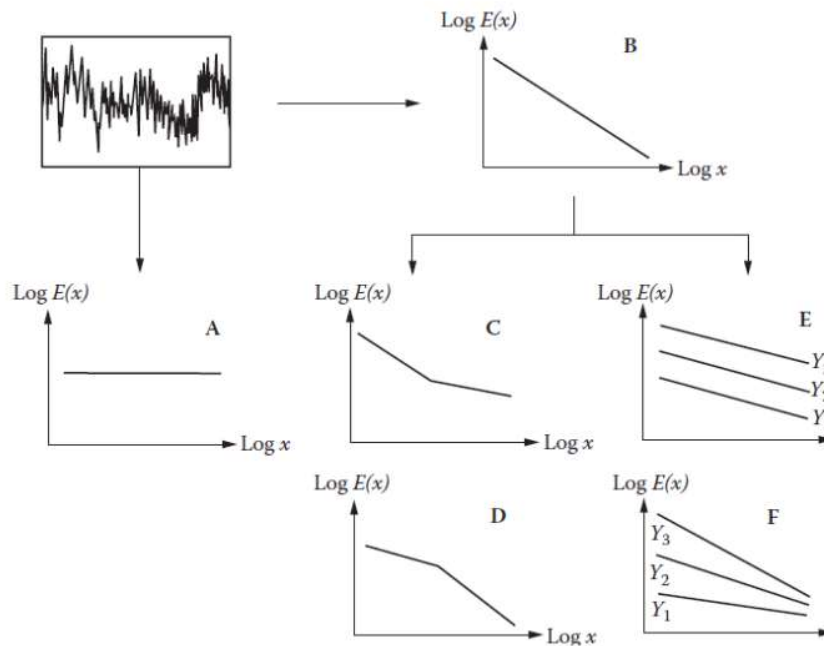


Figura 2.15: Indicaciones para la mono- o multifractalidad de los datos, basado en los resultados del análisis espectral Fourier, donde $E(x)$ es el espectro de potencias en función de la frecuencia o el número de onda x . (A) Cuando el espectro de potencias es plano como en el caso del ruido blanco aleatorio, $P(f) \text{const.}$, no hay propiedades de escalamiento y la fractalidad es trivial. (B) Un espectro de potencias que se comporta como ley de potencias $P(f) \propto f^\beta$, tiene propiedades de escalamiento genuinas que pueden ser heterogéneas en el tiempo o en el espacio con un crossover entre comportamientos diferentes como en los casos (C, D), lo cual puede indicar un comportamiento multifractal, o homogéneas como en los casos (E, F). Los espectros Y_i representan datos muestreados a tiempos o lugares diferentes. En el caso de (E), las propiedades de escalamiento no dependen de los detalles del muestreo y el comportamiento es monofractal, mientras que en el caso (F) las propiedades de escalamiento dependen del muestreo, lo cual puede indicar un comportamiento multifractal. Tomada de la referencia [94].

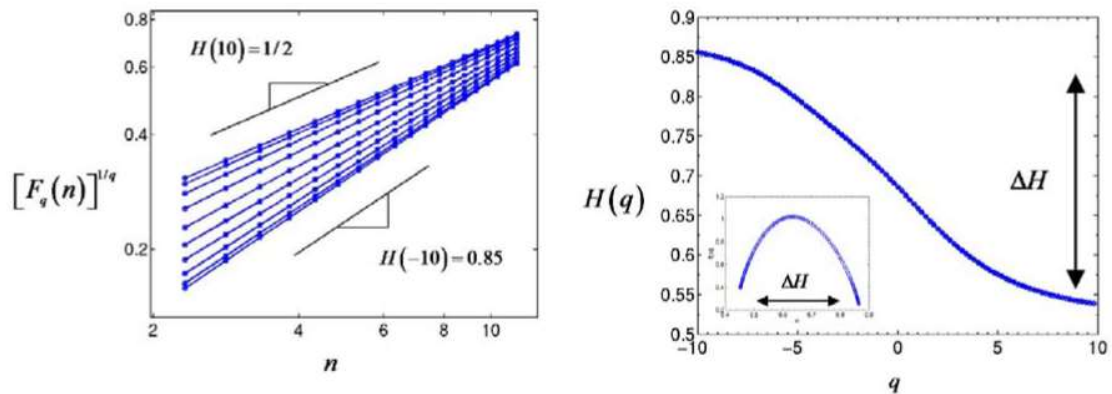


Figura 2.16: Series de tiempo multifractales tienen todo un espectro de diferentes exponentes de Hurst H . A la izquierda se muestra la función de fluctuación $F_q(n)$ de orden q para los momentos $q = -10, -8, -6, \dots, 6, 8, 10$. A la derecha se muestra el espectro multifractal $H(q)$ para una serie multifractal. La función de fluctuación de orden q escala con el tamaño n como $[F_q(n)]^{1/q} \propto n^{H(q)}$, donde $H(q)$ es en general no es constante sino una función de q . Para series monofractales, exponentes de todos los órdenes son iguales, es decir $H(q) = q$. En la imagen insertada en el panel de la derecha (la parábola pequeña), se muestra el espectro multifractal $f(\alpha)$ como función del exponente de Hölder α , según un formalismo equivalente. Tomada de la referencia [97].

Análisis multifractal aplicado a los ruidos matemáticos

Para verificar cómo funciona el método, se muestra a continuación, en la figura 2.17, el resultado de aplicar el análisis multifractal a series de tiempo conocidas.

En la figura anterior se puede apreciar que el espectro multifractal puede ver, en el ruido blanco, su exponente de Hurst (centrado en 0.5, como se esperaba) y las pequeñas contribuciones de otros exponentes que son muy similares, con una diferencia máxima de $\Delta h(q) = 0.061$; esto implica que la serie no presenta suavidades en las variaciones. Análogamente para el ruido rosa, se puede ver el exponente de Hurst (centrado en 1, como se esperaba) y las pequeñas contribuciones de otros exponentes que ya no son tan similares como en el ruido blanco, con una diferencia máxima de $\Delta h(q) = 0.202$; esto significa que la serie tiene variaciones más suaves que el ruido blanco.

El MF DFA (MultiFractal Detrend Fluctuation Analysis) da como resultado, no sólo un exponente de Hurst, sino todo un espectro de exponentes que representan las dimensiones fractales que aparecen en la serie de tiempo, de aquí el nombre “espectro multifractal”; esto coincide con la hipótesis de que la multifractalidad podría ser generada por una superposición de espectros de potencia [98].

Capítulo 2. Series de tiempo

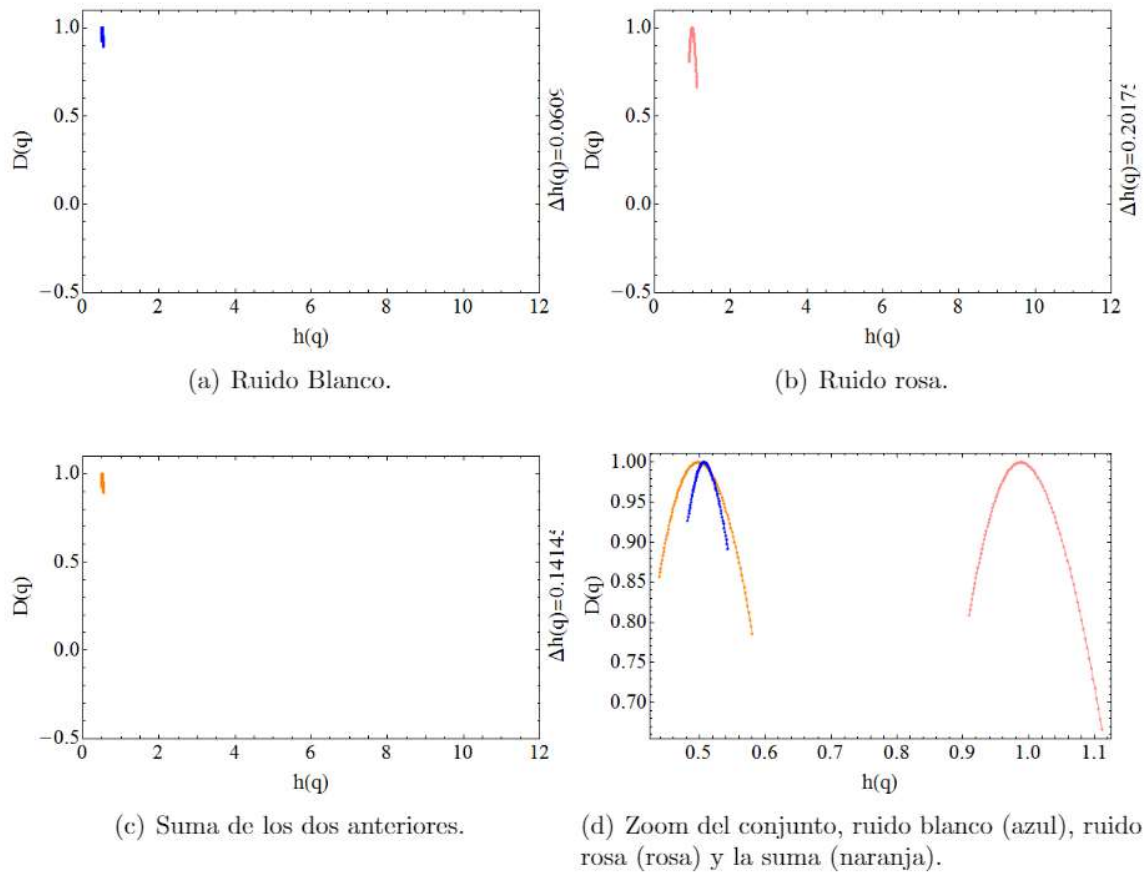


Figura 2.17: Gráficos resultantes de la aplicación del método MFDFA. Específicamente, se observan los resultados de aplicar al ruido blanco y ruido rosa, con su respectiva comparación.

Capítulo 3

Análisis estadístico de la pHmetría

En este capítulo se mostrarán los resultados obtenidos del cálculo con las técnicas estadísticas aplicadas a las series de tiempo gastroesofágicas (pHmetrías), tanto las medidas estáticas, como las medidas dinámicas, derivadas del análisis de la HVR.

Como se mencionó anteriormente, en el estudio de pHmetría registra el pH constantemente cada 4 s durante un periodo de 24 h; esto quiere decir que se tienen alrededor de 21600 valores de pH en cada serie de tiempo.

Para el análisis estadístico de las series de tiempo de pHmetría, se tomará la base de datos de 75 pHmetrías de pacientes sintomáticos, facilitada por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), y la base de datos de 31 pHmetrías de sujetos sanos facilitada por el Dr. Gardner (Science for Organizations, Inc., Chatham, NJ, USA).

3.1. Análisis estadístico estático

A continuación, se muestran los resultados para los momentos de la distribución encontrados para los datos de los monitoreos de acidez esofágica de 24 h (pHmetrías), comparando los resultados obtenidos al calcular los momentos estandarizados de la base de datos de pacientes sintomáticos (resultado mostrados predominantemente en color rojo) con los de la base de datos de sujetos sanos (resultado mostrados predominantemente en color verde).

En la figura 3.1 se muestran dos series de pHmetría de un sujeto sano y paciente sintomático con su respectiva distribución de valores y momentos estandarizados.

En general, se esperaría que las distribuciones de una pHmetría obtenida de un paciente con síntomas tuviera un promedio $\mu[\text{pH}] < 7$, un sesgo $\text{Skew}[\text{pH}] < 0$ y curtosis $\text{ExKurt}[\text{pH}] > 0$, dado que al tener reflujo ácido los valores de pH deberán tener una tendencia hacia valores bajos.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

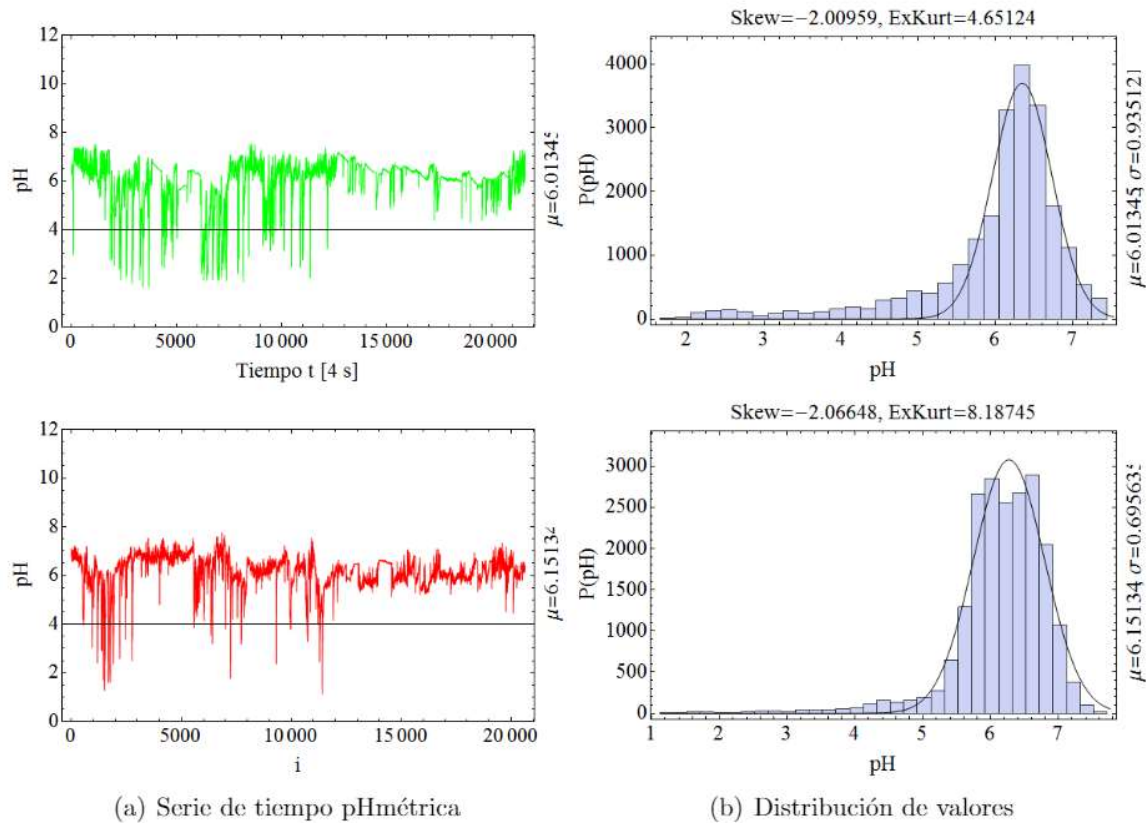


Figura 3.1: Series de pHmetría de un sujeto sano (primera fila) y de un paciente sintomático (segunda fila) con su respectiva distribución de probabilidad de valores de pH y sus momentos estandarizados. Gráficos realizados a partir de los datos proporcionados por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

Estas series, tienen una distribución (a la que se ha ajustado una distribución normal con fines de comparación) que oscilan alrededor de un pH promedio $\mu[\text{pH}] = 6.08 \pm 0.07$, tienen un sesgo pronunciado hacia la izquierda y el valor de su curtosis implica que tienen una cola larga y ancha con respecto de la distribución normal; los valores de sesgo y curtosis son consistentes con la hipótesis mencionada en el párrafo anterior.

3.1.1. Morfología de la distribución

En la figura 3.2 se muestran los resultados de visualizar las distribuciones, la frecuencia se encuentra en escala logarítmica para mejor visualización; se muestra una distribución gaussiana con color azul en comparativa correspondiente a cada grupo de pHmetrías.

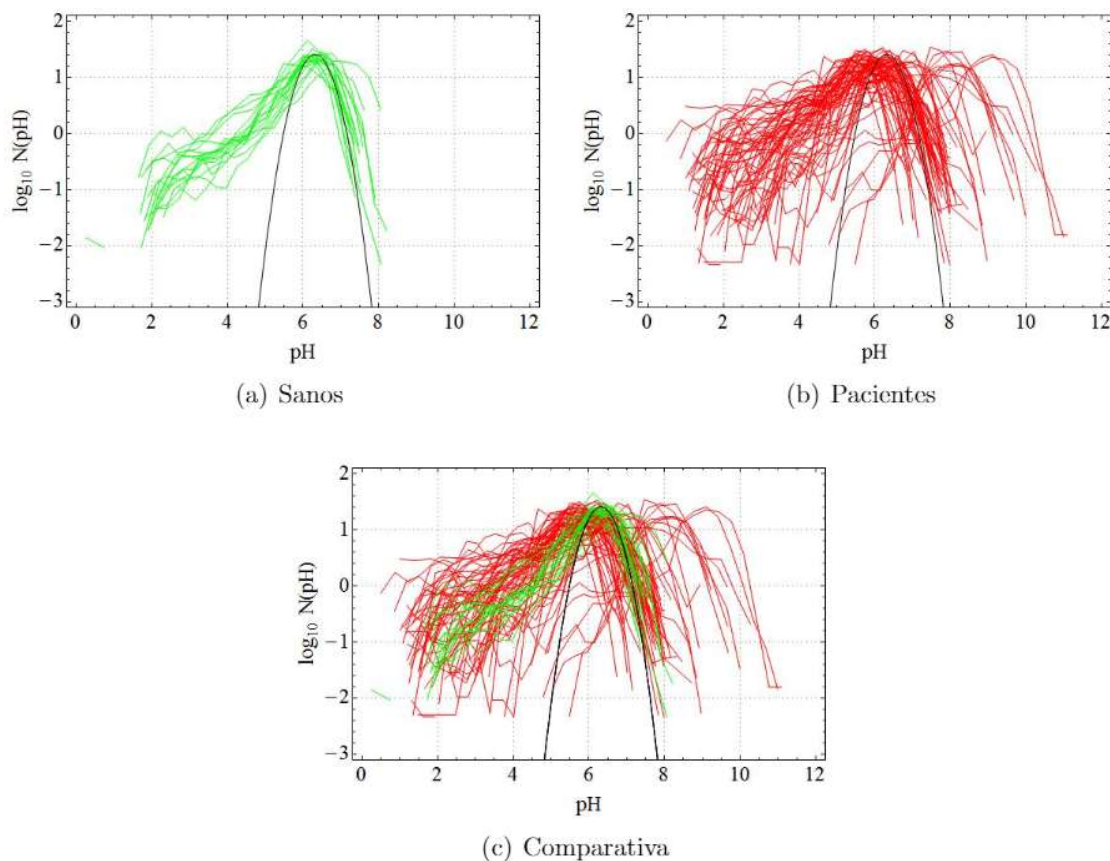


Figura 3.2: Histograma en escala semilogarítmica de 24 h de los valores de pH en sujetos sanos (verde) y pacientes sintomáticos (rojo) en comparativa con una distribución gaussiana (azul). Gráficos realizados a partir de los datos proporcionados por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

Anteriormente se encontró, en todos los casos, que la distribución de los valores de pH se pueden describir mediante una ley de potencia [59, 60]. Sin embargo, en la referencia mencionada no se tomó en cuenta más que la parte de la distribución comprendida en los valores pequeños de $\text{pH} < 6$.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

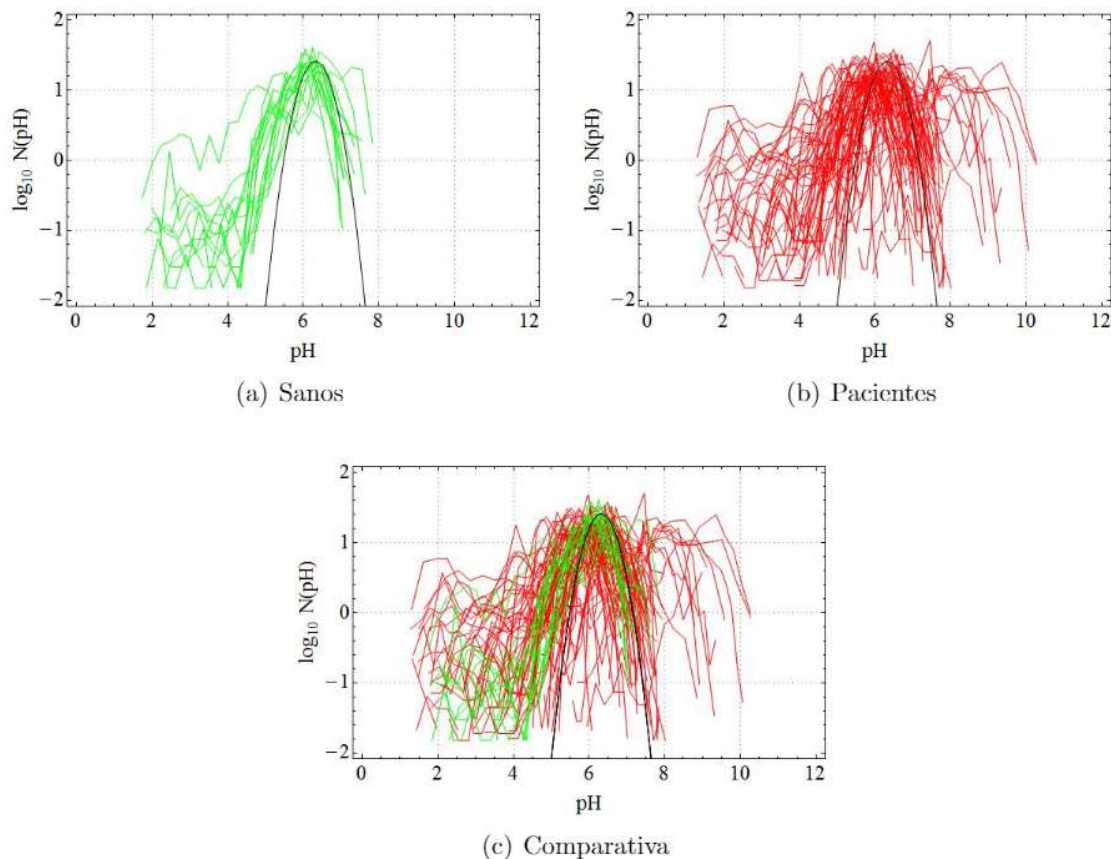


Figura 3.3: Histograma en escala semilogarítmica de los valores de pH en sujetos sanos (verde) y pacientes sintomáticos (rojo) del lapso nocturno de la figura anterior. Gráficos realizados a partir de los datos proporcionados por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

En la figura 3.2 se puede observar que las distribuciones presentan una parte “gausiana” en los valores de pH cercanos a la neutralidad.

Se aprecia también que, en el caso de los sujetos sanos, las distribuciones forman una agrupación muy homogénea, mientras que en el grupo de los pacientes sintomáticos se ven algunas distribuciones fuera de la agrupación.

Estas distribuciones fuera de la agrupación, se pueden asociar a las pHmetrías que tienen un promedio de valores muy alto, de alrededor de $8 < \mu[\text{pH}] < 9$.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

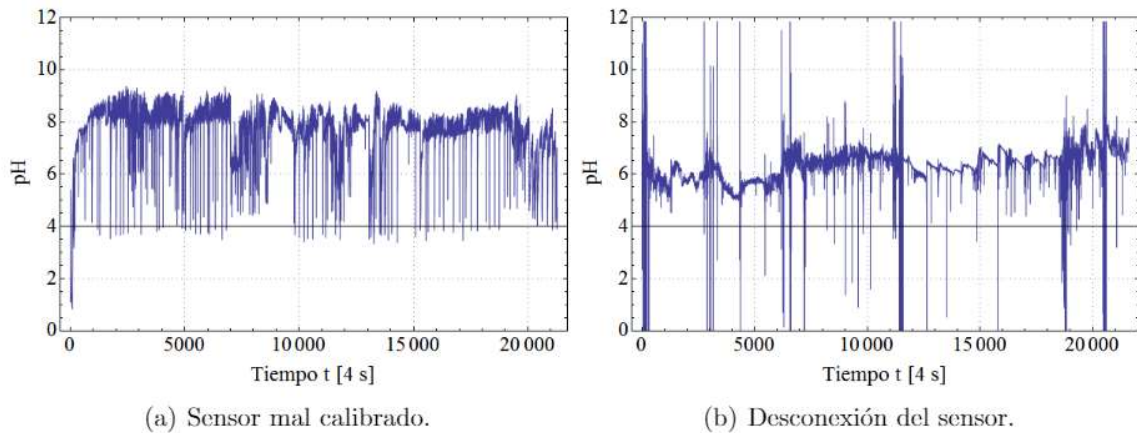


Figura 3.4: Ejemplo de pHmetrías problemáticas. Las posibles causas son una mala calibración del sensor (para el caso (a)) o una desconexión del mismo (para el caso (b)). Gráficos realizados a partir de los datos proporcionados por el INCMNSZ.

Antes de comenzar el monitoreo de la acidez esofágica, el sensor de pH debe ser calibrado utilizando dos sustancias de pH específico, una de $\text{pH}=7$ (H_2O) y otro con $\text{pH}=1$ (HCl). Los datos de controles sanos proporcionados por el Dr. Gardner tienen la información de la calibración en esas dos sustancias durante 1 min antes de comenzar el estudio de pHmetría, por lo que se puede verificar si la calibración se realizó correctamente. Sin embargo, las pHmetrías clínicas de los pacientes del INCMNSZ carecen de los datos de calibración y no es posible verificar si esta se hizo adecuadamente. Es posible que en algunos casos la calibración haya fallado, lo que puede explicar el promedio $\text{pH} \sim 8$ (un tanto alcalino) de la figura 3.4(a). Es claro que la calibración influye directamente en el valor del promedio y que afectará también todas las medidas médicas basadas en el umbral $\text{pH}=4$. Es posible que las medidas dinámicas basadas en series de tiempo sean más estables a pesar de una calibración realizada incorrectamente, ya que reflejan las oscilaciones alrededor de un promedio, independientemente del valor del mismo.

Analizando las series de pHmetría, se encuentra un segundo tipo de error caracterizado por las líneas verticales que salen de la escala de pH, dificultan el análisis; estos datos podrían limpiarse excluyendo los picos e interpolando, pero los datos no se tomarían en cuenta. En particular, las series que presentan este problema no son tomadas en ninguno de los métodos estadísticos (ni anteriores, ni subsecuentes). Ambas bases de datos presentan errores del segundo tipo.

3.1.2. Momentos estandarizados

Primer momento: promedio (μ)

Se obtiene que los sujetos sanos tienen en promedio un pH entre 5.48 y 6.84, mientras que los pacientes sintomáticos tienen un pH promedio entre 4.47 y 9.03, en la figura 3.5 se puede observar la comparativa de los resultados de calcular el primer momento de la base de datos de los sujetos sanos y de los pacientes sintomáticos. Para el presente caso, los límites están alrededor de un pH promedio de 7.0 y 5.5, se puede observar que hay algunos de los promedios de los pacientes sintomáticos que son muy altos, con un pH promedio entre 8 y 9 (lo que no era esperado), y aparecen por encima de la franja verde; otros valores son menores y aparecen señalados por debajo de la franja verde, con un pH promedio de entre 4 y 5.5 (lo cual sí se esperaba). Además, hay algunos valores de promedio de las pHmetrías de los pacientes sintomáticos que están dentro de los límites, esto hace pensar que el promedio de pH presente en el estudio, no es un buen parámetro para diagnosticar.

Estos resultados implican que algunas pHmetrías de los pacientes sintomáticos analizadas presentan valores de pH muy alcalinos, lo cual, es un suceso inesperado porque los niveles de acidez para los pacientes sintomáticos, de acuerdo con los criterios de DeMeester, debería ser más ácido que en el caso de los sujetos sanos.

Segundo momento: desviación estándar (σ)

Se obtiene que los sujetos sanos tienen en una desviación entre 0.50 y 1.10, mientras que los pacientes sintomáticos tienen una desviación entre 0.40 y 1.65, en la figura 3.5 se puede observar la comparativa de los resultados de calcular el segundo momento de la base de datos de los sujetos sanos y de los pacientes sintomáticos.

Se puede observar que las variaciones con respecto del promedio, presentes en las pHmetrías de los pacientes sintomáticos, no son muy diferentes de las variaciones que se presentan en las pHmetrías de los sujetos sanos; salvo algunas excepciones que salen de la parte superior de la franja verde.

Se pensaría que en el caso de las pHmetrías de los pacientes sintomáticos, las desviaciones fueran mayores que en las pHmetrías de los sujetos sanos, ya que los valores ácidos ($\text{pH} < 4$) deberían estar más alejados del promedio estándar de un sujeto sano; sin embargo, en la mayoría de los casos, los valores de las desviaciones caen dentro de la zona verde, por lo que no hay razón para pensar en una relación que diferencie entre una pHmetría sana de una patológica.

Esto deja ver que las desviaciones no son un parámetro efectivo que ayude a hacer el diagnóstico de alguna patología en el caso de la pHmetría esofágica.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

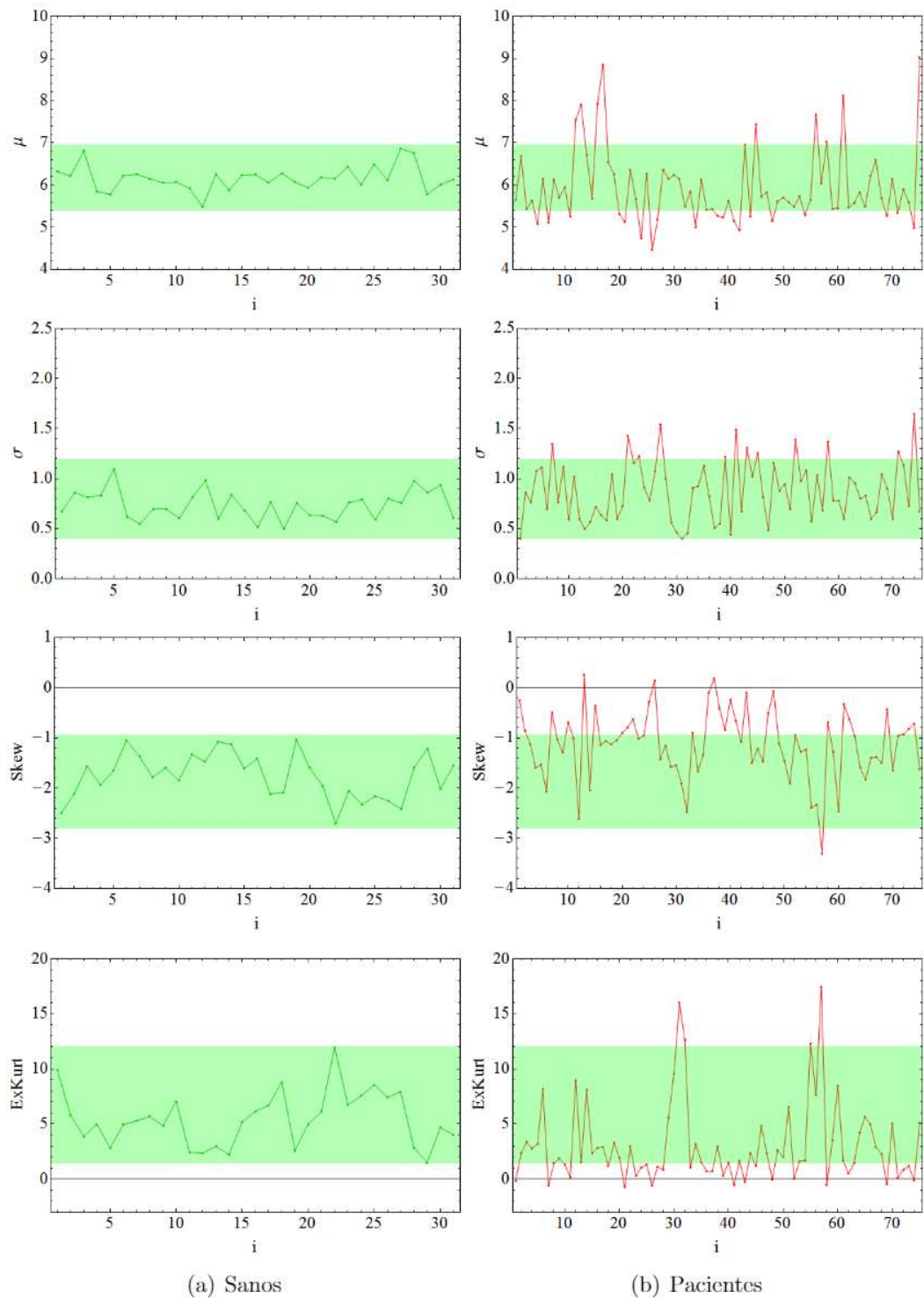


Figura 3.5: Promedio (primera fila), desviación estándar (segunda fila), sesgo (tercera fila) y curtosis (cuarta fila) de la base de datos. La franja verde corresponde con el rango en el cual fluctúan los valores de los sujetos sanos.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

Tercer momento: sesgo (Skew)

Se obtiene que los sujetos sanos tienen un sesgo entre -2.71 y -1.04, mientras que los pacientes sintomáticos tienen un sesgo entre -3.31 y 0.26, en la figura 3.5 se puede observar la comparativa de los resultados de calcular el tercer momento de la base de datos de los sujetos sanos y de los pacientes sintomáticos.

Los valores del sesgo en ambos casos sigue siendo muy similar, la mayoría de los valores caen dentro de la zona verde, típica de las distribuciones que se presentan en las pHmetrías de sujetos sanos; esto hace difícil diferenciar entre una distribución pHmétrica de un sujeto sano de una de un paciente sintomático.

Cuando el sesgo es negativo ($\text{Skew} < 0$), significa que en la distribución aparecen valores menores al promedio, lo cual es de esperarse cuando hay reflujo ácido. En ambos casos, pacientes sintomáticos y sujetos sanos, se encuentra sesgo negativo; sin embargo, hay un número considerable de pacientes que presentan un sesgo menos negativo que los sujetos sanos (entre 0 y la franja verde, figura 3.5), posiblemente se deba a que tienen tantas secreciones ácidas y alcalinas para tratar de neutralizar el pH en el esófago.

El sesgo positivo ($\text{Skew} > 0$) significa que en la distribución aparecen valores superiores al promedio, esto implica que el paciente tiene reflujo alcalino, por lo que los síntomas que refiere puede ser que no se deban a la acidez sino a la alcalinidad en la luz esofágica. Gershon menciona que el esófago es capaz de secretar sustancias alcalinas en reacción para neutralizar la acidez [15], es posible que el esófago de los pacientes cuyas pHmetrías presentan distribuciones con sesgo positivo secrete más bases de lo normal.

Cuarto momento: curtosis (ExKurt)

Se obtiene que los sujetos sanos tienen una ExKurt entre 1.49 y 11.96, mientras que los pacientes sintomáticos tienen una ExKurt entre -0.77 y 17.44, en la figura 3.5 se puede observar la comparativa de los resultados de calcular el cuarto momento de la base de datos de los sujetos sanos y de los pacientes sintomáticos.

Se observa que no son distribuciones gaussianas, sino que son más picudas y, según el tercer momento, una cola larga hacia los valores pequeños.

En este caso, los valores de ExKurt de las pHmetrías de los pacientes sintomáticos tienen, en su mayoría, valores muy cercanos a cero, i.e., sus distribuciones son cercanas a la gaussianidad y, algunos, alcanzan ligeramente una distribución platicúrtica ($\text{ExKurt} < 0$). Casi todos los casos de curtosis están por debajo de la franja verde.

Es obvio que los pacientes tienen ExKurt más pequeña que los sujetos sanos, en algunos casos negativas; esto implica que las distribuciones sean platicúrticas

Aunque los momentos estáticos de las distribuciones de la pHmetrías nos ayudaron a encontrar patrones de reflujo ácido y reflujo alcalino, no se hallan diferencias claras entre una pHmetría de un sujeto sano y una pHmetría de un paciente sintomático; es difícil encontrar diferencias significativas en los valores de los momentos estáticos de la distribución debido a que los rangos de valores que se obtienen de la pHmetrías de

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

los pacientes sintomáticos se mezclan con los rangos de valores que se obtienen de las pHmetrías de los sujetos sanos (ver figura 3.5).

En la figura 3.6 se ve cómo influye (cuasi)linealmente el valor de ExKurt sobre el comportamiento de la ley de potencia, la ley de potencia crece a medida que ExKurt se hace más grande; sin embargo, en la figura 3.7 se observa cómo la ley de potencia cambia también con el sesgo de la distribución.

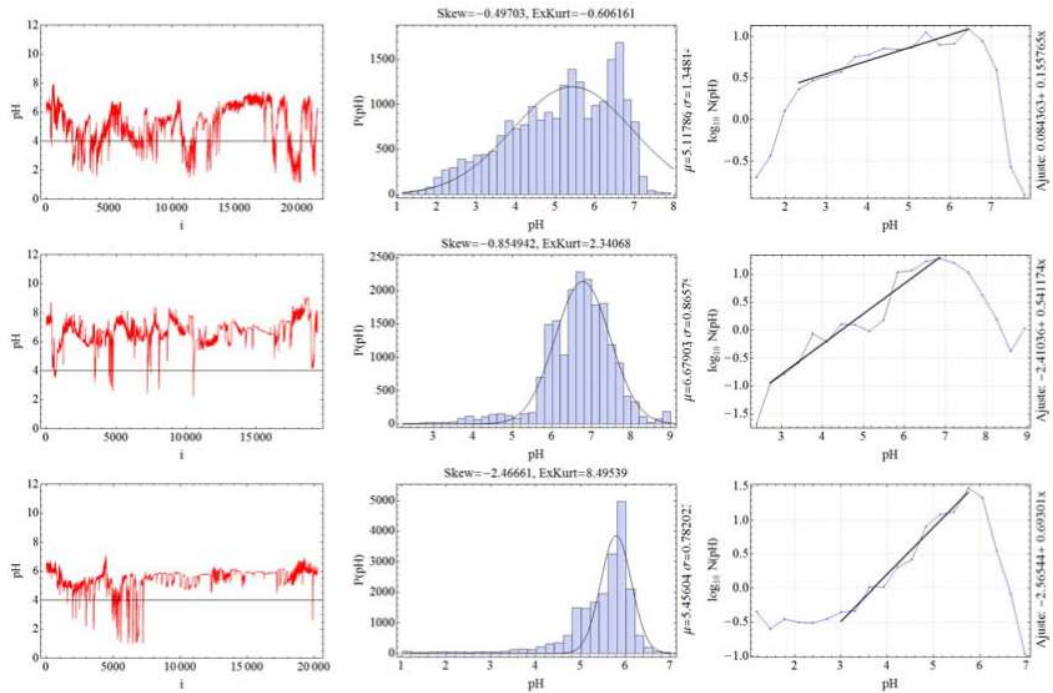


Figura 3.6: Series con $Skew < 0$ y con reflujos, predominantemente, ácido. Se muestran series (izquierda), histogramas en escala lin (en medio) e histogramas en escala log (derecha). Se puede apreciar que la ley de potencia depende de la curtosis. Gráficos realizados a partir de la base de datos proporcionada por el INCMNSZ.

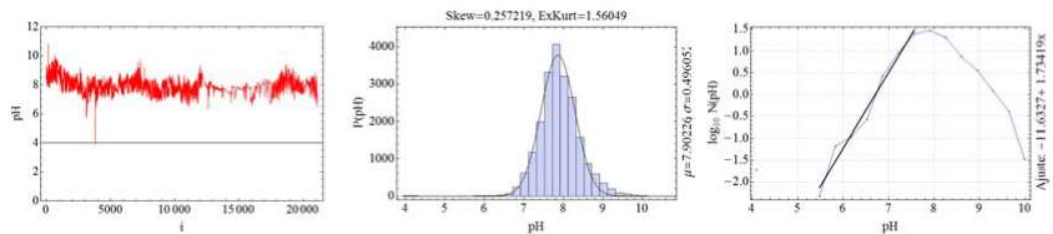


Figura 3.7: Similar a la figura 3.6, pero para $Skew > 0$, con reflujos alcalinos.

3.2. Análisis estadístico dinámico (en series de tiempo)

“Solo el ser humano es capaz de develar los misterios de la realidad y acotar fronteras.” Leonardo di ser Piero da Vinci

Tomando cada una de las bases de datos de pHmetría como una serie de tiempo, se realizó el análisis espectral Fourier esperando encontrar alguna relación que diferenciara una serie de tiempo pHmétrica de un sujeto sano de la serie de tiempo pHmétrica de un paciente sintomático. En la figura 3.8 se muestra un par de series de pHmetría con su respectivo espectro de potencias.

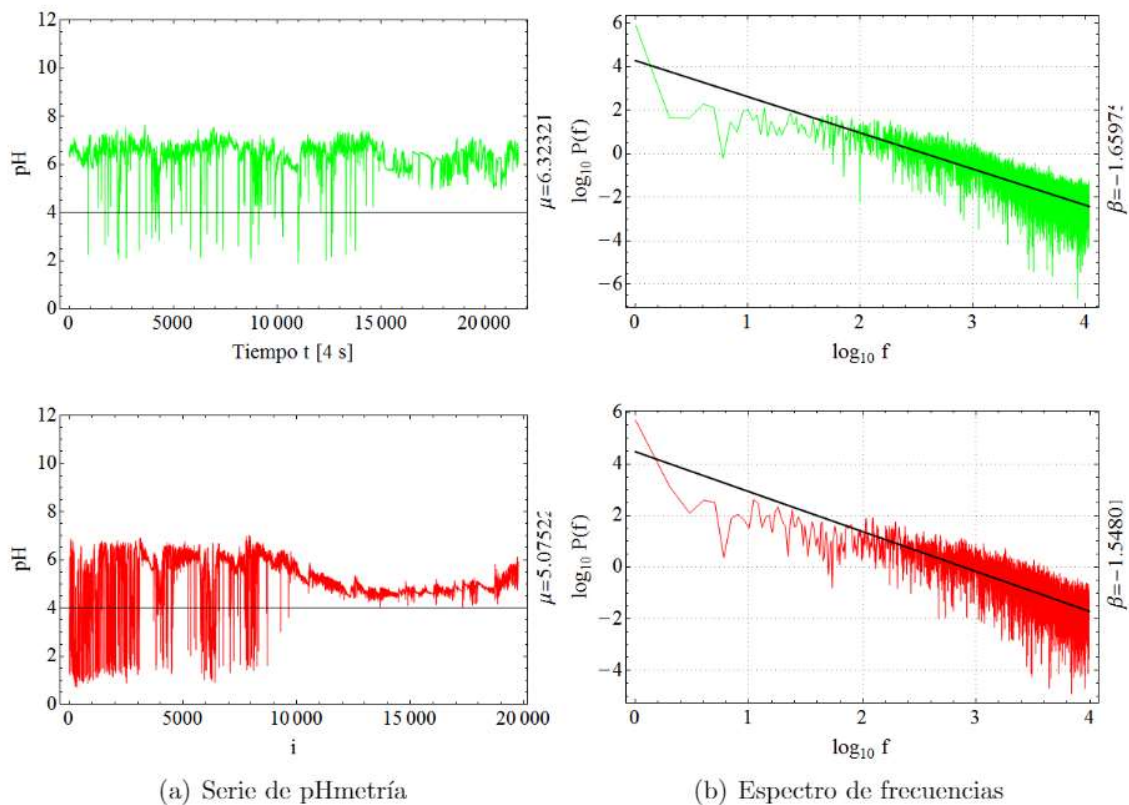


Figura 3.8: Un ejemplo del cálculo del espectro de potencias para una pHmetría de un sujeto sano (verde) y un paciente sintomático (rojo). Gráficos realizados a partir de la base de datos proporcionada por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

La serie de monitoreo de 24 h consiste de aproximadamente 21600 valores, i.e. un valor cada $dt=4$ s. Las frecuencias están en unidades de número de oscilaciones por duración de la serie de tiempo. Entonces, la frecuencia 10^4 oscilaciones por 24 h o 21600 valores corresponde a una oscilación cada $T = 24 \text{ h}/10^4 = 8.64$ s. En la tabla 3.1 se muestra la interpretación de las frecuencias 10^4 , 10^3 , 10^2 y 10^1 oscilaciones por 24 h.

Tabla 3.1: Correspondencias entre las frecuencias (número de oscilaciones por 24 h o 21600 valores) y los periodos en las series de tiempo pHmétricas.

Frecuencias	Periodos
$f=10^1$	2.4 h
$f=10^2$	14.4 min
$f=10^3$	1.44 min
$f=10^4$	8.64 s

Se ajustó una ley de potencias al espectro con un $\beta = -1.66$ para el caso del sujeto sano (A) y $\beta = -1.55$ para el caso del paciente sintomático (B). Sin embargo, se puede apreciar que las series no obedecen a una ley de potencia en todo el rango de frecuencias, sino que tienen un comportamiento de crossover, lo cual indica que hay una diferencia en la dinámica a diferentes escalas temporales.

En ambos casos (A) y (B), se observa que en la zona de altas frecuencias ($\log_{10}f > 2$, en el rango de minutos y segundos) existe mayor correlación ($\beta \sim -1.6$) que en las frecuencias bajas ($\log_{10}f < 2$, en el rango de horas y decenas de minutos) donde aparece menor correlación ($-1 \leq \beta \leq 0$), ver figura 3.8.

Esto sugiere que hay escalas de tiempo características para las que se observa otra dinámica.

3.2.1. Análisis de series de pHmetría de 24 h

“La ciencia es la progresiva aproximación del hombre al mundo real.” Max Planck

En este apartado, se tomó la serie de tiempo completa, las 24 h que dura el estudio, con 21600 valores de pH registrados durante el estudio.

En la figura 3.9(a), se puede apreciar un comportamiento similar al descrito para los espectros de potencia individuales, los espectros están moderadamente correlacionados en las frecuencias bajas y se correlacionan más en las frecuencias altas. Por otra parte, en la figura 3.9(b), los espectros de los pacientes sintomáticos parecen tener un comportamiento más constante en el rango de frecuencias, pero este es un comportamiento

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

colectivo aparente, ya que como se describió para el espectro individual, hay cambios en la dinámica en diferentes escalas de tiempo.

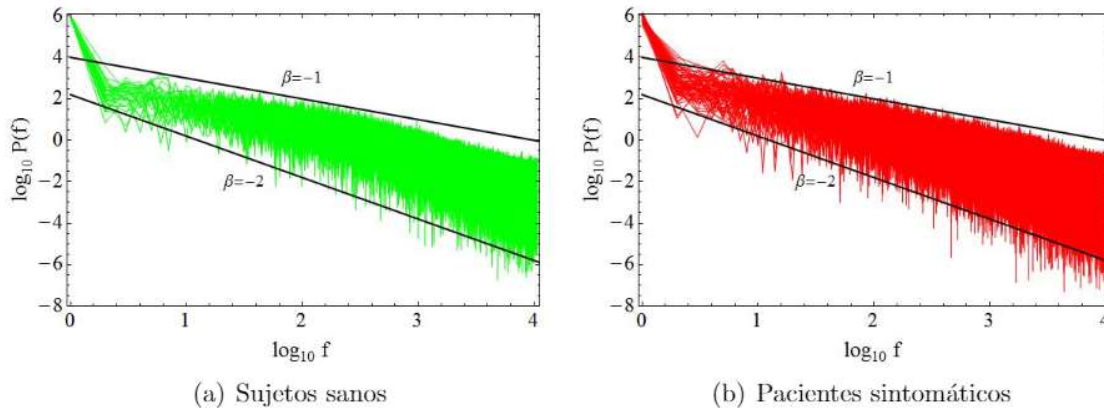


Figura 3.9: Conjunto de espectros de potencias de todos los sujetos sanos (a) y de todos los pacientes sintomáticos (b). Se comparan con los exponentes espectrales β de los modelos matemáticos ruido rosa y ruido browniano. Gráficos realizados a partir de la base de datos proporcionada por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

La superposición de los espectros de potencia de los pacientes sintomáticos esconde el comportamiento de cada uno, mientras que el comportamiento general de los espectros de potencias de los sujetos sanos parece ser el mismo en todos y cada uno los casos.

3.2.2. Análisis de los incrementos entre datos consecutivos de las series

*“La ignorancia afirma o niega rotundamente;
la ciencia duda.”* Voltaire

Un problema que se presenta en el análisis de las series de pHmetría de 24 h es que no son estacionarias, el análisis espectral Fourier estrictamente se debería aplicar solamente a series estacionarias.

En esta sección se analizará a las series de tiempo derivadas de las pHmetrías en función de las diferencias entre valores sucesivas $\Delta\text{pH}(i)$ de la serie de tiempo, con $\Delta\text{pH}(i) = \text{pH}(i) - \text{pH}(i - 1)$. Estas diferencias también se llaman incrementos.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

La ventaja de considerar la secuencia de incrementos $\Delta\text{pH}(i)$ es que esta serie es estacionaria en el primer momento (el promedio), aunque se pueden observar cambios grandes y repentinos, por lo que con respecto del segundo momento (la varianza) no es estacionaria. Esta secuencia de incrementos de la pHmetría es un ejemplo de serie heterocedástica.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

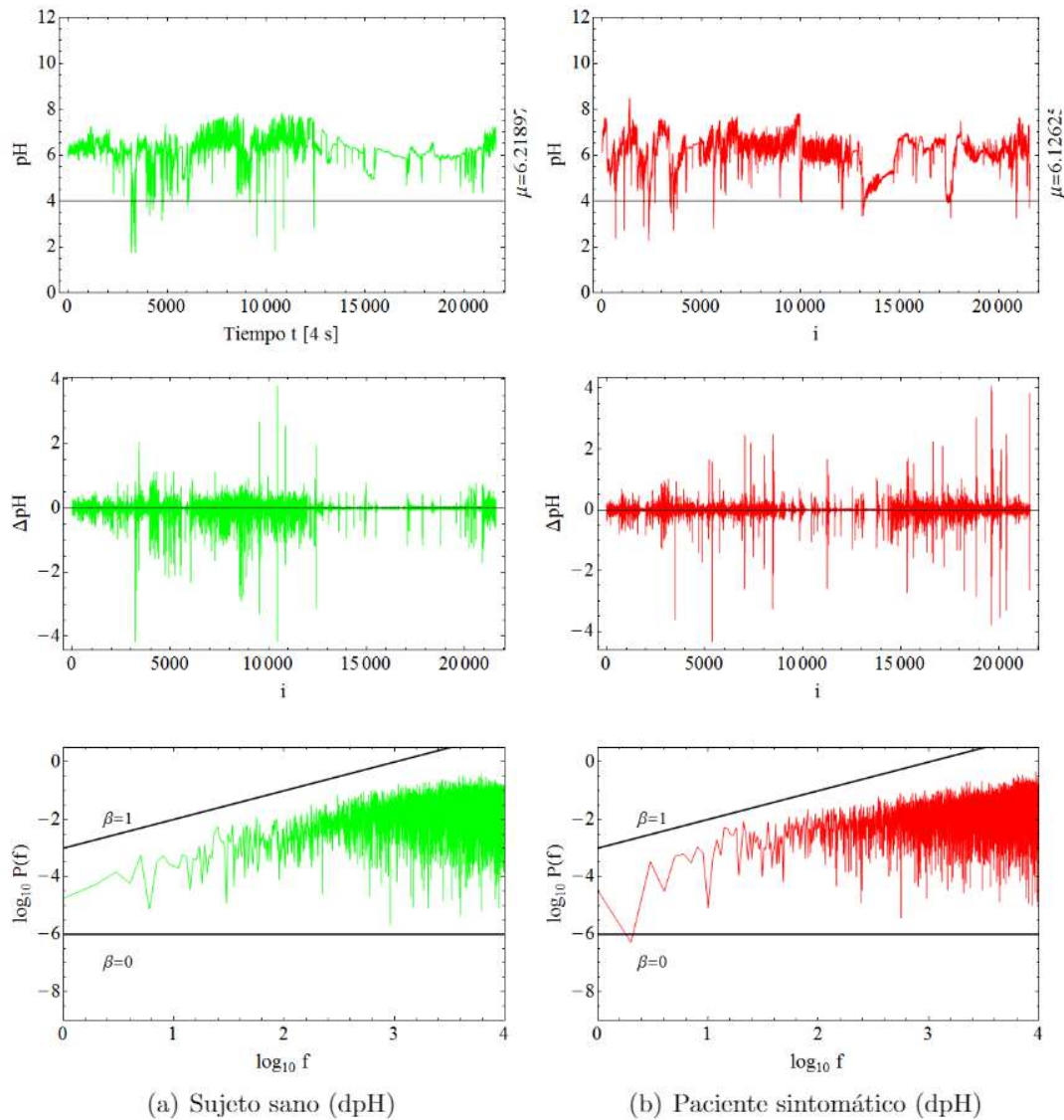


Figura 3.10: Serie de pHmetría 24 h original (primera fila), serie de incrementos ΔpH correspondiente (segunda fila) y espectro de potencias de la serie de incrementos (tercera fila) de un sujeto sano (a) y un paciente sintomático (b). Gráficos realizados a partir de la base de datos proporcionada por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

En la figura 3.10, el espectro de los incrementos de sujeto sano se caracteriza por un crossover entre el ruido $P(f) = f$, cuyo exponente espectral es $\beta \sim 1$, a frecuencias bajas e intermedias y un ruido blanco a altas frecuencias. En cambio, para el caso del paciente sintomático, el espectro de los incrementos parece más constante, sin un crossover obvio.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

Una característica de estas series de tiempo es que al calcular su espectro de potencias, se encuentra que el exponente espectral cambia aproximadamente en 2 unidades con respecto al exponente espectral de la serie original [99]; por ejemplo, cuando se toma la serie derivada de las diferencias entre valores consecutivos del ruido browniano, fuertemente correlacionado y con $\beta = -2$, se encuentra ruido blanco, aleatorio y con $\beta = 0$. Por otra parte, mientras que el ruido rosa ($1/f$), moderadamente correlacionado y con $\beta = -1$, su secuencia de incrementos resulta en un ruido f , con exponente espectral ($\beta = 1$), lo que indica anticorrelación.

Realizando el análisis espectral Fourier a cada una de las series de diferencias de la pHmetrías de los sujetos sanos, se obtiene como resultado los gráficos mostrados en la figura 3.11.

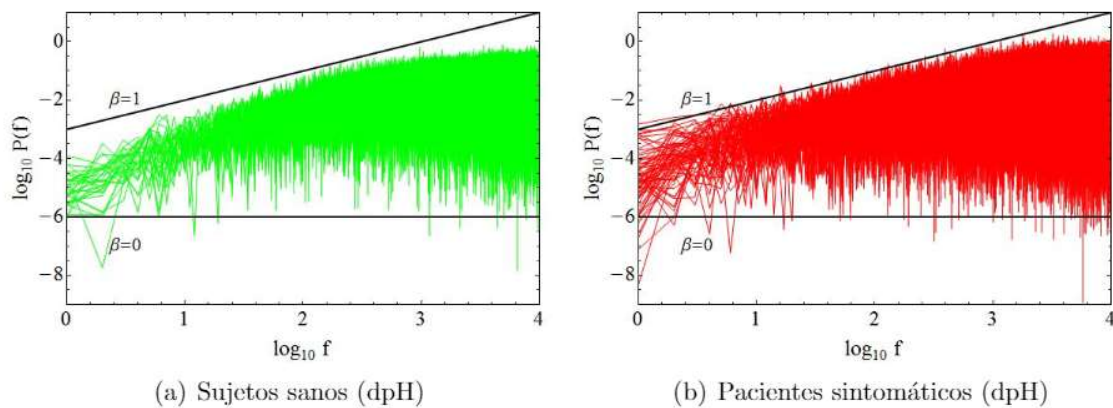


Figura 3.11: Conjunto de espectros de potencias de todos los sujetos sanos (a) y de todos los pacientes sintomáticos (b). Se comparan con los exponentes espectrales β de los modelos matemáticos ruido f y ruido blanco. Gráficos realizados a partir de la base de datos proporcionada por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

El conjunto de espectros de la figura 3.11 parece confirmar las conclusiones acerca de la figura 3.10 donde se mostraron los espectros individuales. Los espectros de los incrementos de las series de los sujetos sanos se caracterizan por un crossover en las frecuencias con $\log_{10} f \approx 2.5$, donde las bajas frecuencias (con $\log_{10} f < 2$) presentan anticorrelación ($\beta \gtrsim 1$); mientras que las frecuencias altas, con ($\log_{10} f > 2$) presentan aleatoriedad (ruido blanco). En el caso de los pacientes sintomáticos parecen ligeramente anticorrelacionados (con $\beta \lesssim 1$) sobre una gran parte del rango de frecuencias, los espectros tienden a aplanarse, aleatoriedad, sólo en las frecuencias más altas (con $\log_{10} f \approx 4$).

Tomando en cuenta la relación para el exponente espectral $\Delta\beta = \pm 2$ cuando se deriva (+) o integra (-) una serie de tiempo, las figuras 3.9(a) y (b) de los espectros de las series son equivalentes a las figuras 3.11(a) y (b) de los espectros de los incrementos;

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

la diferencia es que la secuencia de los incrementos evita los problemas de la no-estacionariedad de las series originales.

Otra diferencia es que los valores de pHmetría informan del *nivel* de acidez en el esófago, mientras que los incrementos corresponden con los *cambios* en la acidez del mismo y pueden reflejar la respuesta de los sistemas adaptativos para contrarrestar posibles situaciones negativas (debido a un pH extremo, sea alcalino o ácido). La figura 3.11(a) sugiere que en los sujetos sanos, en las frecuencias altas ($\log_{10} f > 2$) no hay ninguna reacción que se correlacione con el estado del esófago, mientras que a frecuencias más bajas ($\log_{10} f < 2$) hay una fuerte respuesta de anticorrelación para neutralizar cualquier cambio en la acidez.

La interpretación fisiológica de lo anterior puede ser la siguiente: Cuando se ingiere algún alimento, o sustancia en general, el esófago es expuesto a cambios temporales y repentinos en el pH; sin embargo, (en el caso de los sujetos sanos) no debería haber una respuesta inmediata a contrarrestar esos cambios, porque es muy probable que al ingerir varios alimentos con diferentes pH, se neutralicen entre sí. El espectro de potencias sugiere que una reacción coordinada se moviliza después de unas decenas de minutos para evitar que perduren altos niveles de acidez o alcalinidad que puedan tener consecuencias negativas.

Por otra parte, la intensidad de reacción del esófago parece ser más débil en el caso de los pacientes que en el caso de los sujetos sanos, como se puede apreciar por la menor inclinación del espectro de potencias de los pacientes. Además la reacción empieza mucho más rápido, a menos de un minuto; es posible que la intensidad de reacción es demasiado débil para garantizar la neutralidad del esófago a largo plazo y que lo acelerado de la reacción es un intento para compensar la falta de intensidad.

¿Desde un enfoque físico-estadístico se podrían interpretar los síntomas de reflujo como “síndrome de esófago irritable”?

3.3. Análisis multifractal

“Duda siempre de ti mismo, hasta que los datos no dejen lugar a dudas.” Louis Pasteur

El fenómeno de crossover puede indicar que las series de pHmetría no se pueden caracterizar con un único exponente espectral (monofractalidad) y que se requieren varios exponentes para describir adecuadamente la dinámica (multifractalidad).

Ahora bien, si nuestras series mostraran una sola dimensión fractal, habría sido suficiente con el cálculo del exponente espectral; sin embargo, como se aprecia en la sección 3.2, esto no se logra, debido a la forma cambiante de los espectros de potencia.

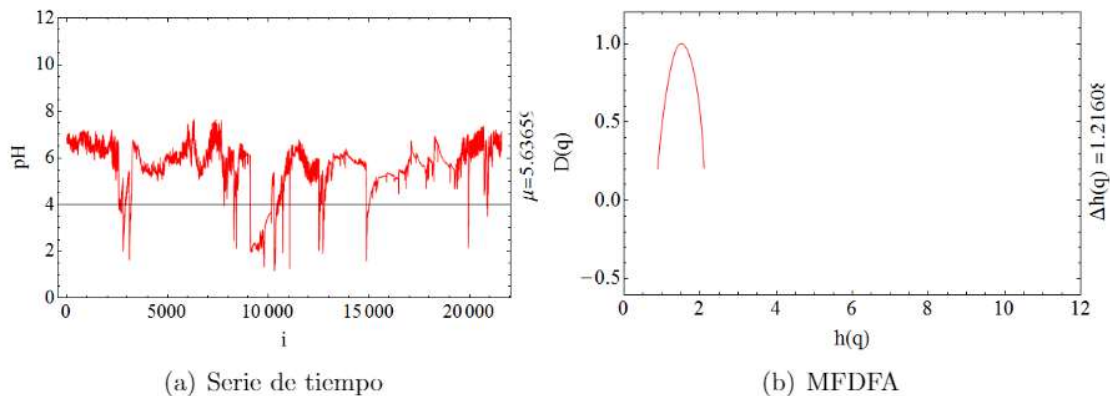


Figura 3.12: Ejemplo de cálculo MFDFA para una serie pHmétrica de un paciente sintomático, $h(q)$ representa el valor del exponente de Hurst. La curva $f(\alpha)$, en color rojo, da información de los exponentes presentes en la serie de tiempo. Gráficas construídas a partir de la base de datos proporcionadas por el INCMNSZ.

Lo que se observa en el gráfico, es que la serie de tiempo de pHmetría presenta en su comportamiento más de un exponente de Hurst, en este caso, desde alrededor de 0.8 hasta casi 2.2. Se puede interpretar el ancho de la curva como una medida de la complejidad de las fluctuaciones de la serie de tiempo, cuantos más exponentes de Hurst presente la curva $f(\alpha)$ (cuanto más ancha sea), más compleja será la serie.

Con base en este criterio, se analizarán los valores de las series de tiempo pHmétricas de sujetos sanos y de pacientes sintomáticos.

Aplicando este método a cada una de las series de tiempo de nuestra base de datos, tanto de sujetos sanos como de pacientes sintomáticos, se obtiene como resultado los gráficos mostrados en la figura 3.13.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

Se puede ver claramente, de la figura 3.13, que se forman distintos grupos para las curvas $h(q)$ de los pacientes sintomáticos y parece que son significativamente diferentes a las curvas $f(\alpha)$ de los sujetos sanos.

Como se esperaba, las curvas $f(\alpha)$ de los sujetos sanos abarcan mayor cantidad de exponentes de Hurst (son más anchas), esto implica que las series de pHmetría de los sujetos sanos son más complejas; en tanto que, las curvas $f(\alpha)$ de las series pHmétricas de los pacientes sintomáticos presentan diferentes anchuras según los grupos observados. En la figura 3.13(c) se distinguen los grupos encontrados, tanto para sujetos sanos como para pacientes sintomáticos.

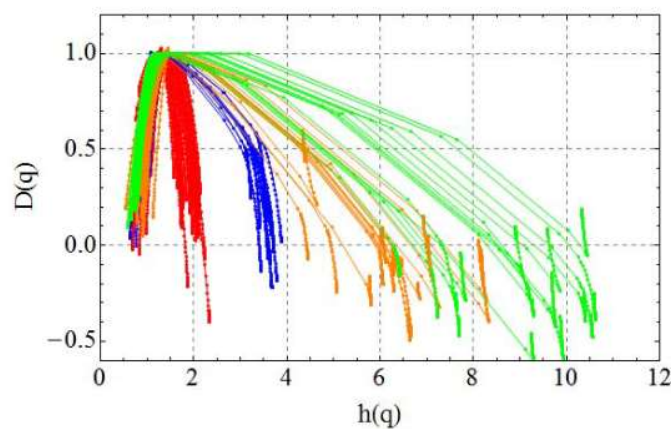


Figura 3.13: Comparativa del cálculo MF DFA para las series pHmétricas de sujetos sanos (verde) y de pacientes sintomáticos; se encuentran tres grupos de pacientes sintomáticos según la anchura de sus curvas $f(a)$: rojo (grupo P1), azul (grupo P2), naranja (grupo P3). Gráficos construidos a partir de la base de datos proporcionada por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

En promedio, las curvas $f(\alpha)$ de los sujetos sanos tienen una anchura promedio de $\Delta h(q) = 8.25 \pm 1.15$ (dentro del rango $5.82 < \Delta h(q) < 9.83$), las curvas $f(\alpha)$ de los pacientes sintomáticos tienen en promedio una anchura de $\Delta h(q) = 2.70 \pm 2.05$ (dentro del rango $0.64 < \Delta h(q) < 7.81$). Separando por los grupos encontrados para los pacientes sintomáticos:

- las $f(\alpha)$ rojas (con $\Delta h(q) < 2$, grupo P1) tienen una anchura promedio de $\Delta h(q) = 1.04 \pm 0.21$ (dentro del rango $0.64 < \Delta h(q) < 1.50$),
- las $f(\alpha)$ azules (con $2 < \Delta h(q) < 3.3$, grupo P2) tienen en promedio anchura de $\Delta h(q) = 2.70 \pm 0.23$ (dentro del rango $2.19 < \Delta h(q) < 3.09$) y
- las $f(\alpha)$ naranja (con $\Delta h(q) > 3.3$, grupo P3) tienen en promedio una anchura de $\Delta h(q) = 5.41 \pm 1.01$ (dentro del rango $3.45 < \Delta h(q) < 7.81$).

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

Comparado el promedio de las curvas $f(\alpha)$ de las series de pHmetría de los sujetos sanos con el promedio de las curvas $f(\alpha)$ de las series de pHmetría de los pacientes sintomáticos, se puede concluir que las series de tiempo pHmétricas de pacientes sintomáticos presentan fluctuaciones más densas alrededor de su comportamiento fractal especificado con el exponente de Hurst principal, donde están centradas $(f(\alpha))_{max}$ de cada $f(\alpha)$; cabe mencionar que todas las series de pHmetría de pacientes sintomáticos tienen un exponente de Hurst principal de $1.1 < h(q)_{max} < 1.8$ y las sanas de $1.2 < h(q)_{max} < 2.6$.

En resumen, el método de análisis MF DFA deja en evidencia que las series de tiempo de pHmetría tienen un comportamiento multifractal, c.q.d. que los análisis con los métodos estadísticos tradicionales no son suficientes para caracterizar una pHmetría.

3.4. MF DFA vs análisis espectral Fourier

En relación a la información que aportan los análisis dinámicos, se encuentra una correspondencia entre los espectros multifractales y los espectros de potencia.

Cuando los espectros de potencia muestran un crossover muy marcado, el espectro multifractal se ensancha, como se observa en los ejemplos mostrados en la figura 3.14.

Se puede apreciar claramente que para el caso de los sujetos sanos (verde) el espectro de potencias tiene un crossover muy marcado que separa la dinámica presente en las frecuencias altas y las frecuencias bajas, esto se ve reflejado en el espectro multifractal con una curva $f(a)$ muy ancha.

Para el caso de los pacientes sintomáticos (naranja, azul y rojo) el espectro de potencia tienen un crossover cada vez menos marcado y se refleja en el espectro multifractal con una curva $f(a)$ cada vez más angosta.

Distinguir el crossover en los espectros de potencia no siempre es tan obvio, la ventaja del espectro multifractal es que permite identificar las diferencias de más fácilmente.

Capítulo 3. Aplicación a la pHmetría

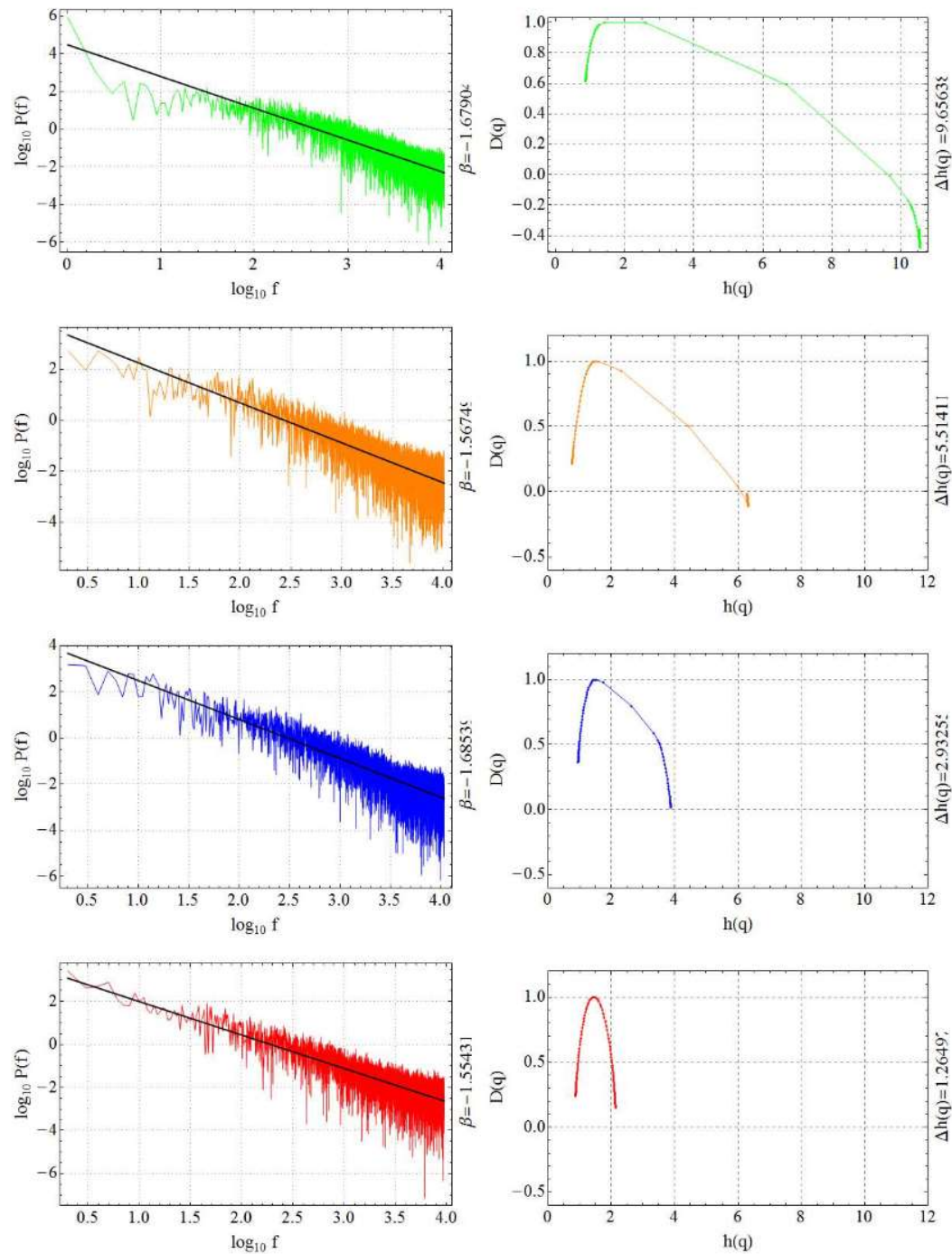


Figura 3.14: Conjunto de espectros de potencia comparado con espectros multifractales de diferentes series. De arriba hacia abajo: Sujeto sano, paciente del grupo P3, paciente del grupo P2 y paciente del grupo P1. Se aprecia que cuando el espectro multifractal es más angosto, el crossover en el espectro de potencia es menos obvio. Gráficos construídos a partir de los datos proporcionados por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner.

Capítulo 4

Relación estadística-clínica

4.1. Relación con la edad

En la figura 4.1 se muestra un esquema en el que se observa la relación que tienen los grupos encontrados con el análisis multifractal con la edad promedio del grupo.

El resultado de relacionar los grupos de pacientes obtenidos por el análisis multifractal con las edades promedio de los grupo resulta un tanto anti-intuitivo, debido a que se esperaría que las pHmetrías de los pacientes con edades mayores fueran menos complejas (con $\Delta h(q)$ menor); sin embargo, al observar las distribuciones de las edades en cada grupo de los pacientes se nota que las edades son muy homogéneas en los tres grupos.

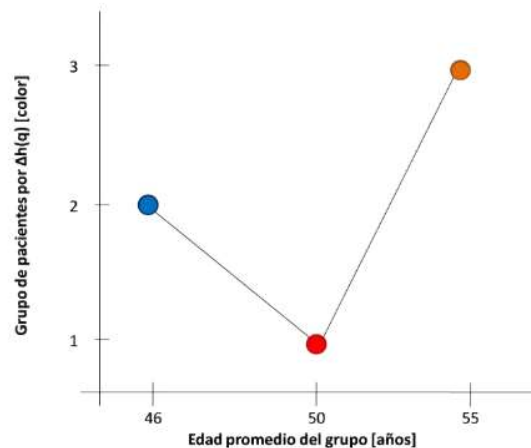


Figura 4.1: Esquema de la relación entre la edad promedio de los pacientes sintomáticos con los grupos de ancho $\Delta h(q)$ encontrados en el análisis multifractal. Gráficos construidos a partir de los datos proporcionados por el INCMNSZ.

Capítulo 4. Relación estadística-clínica

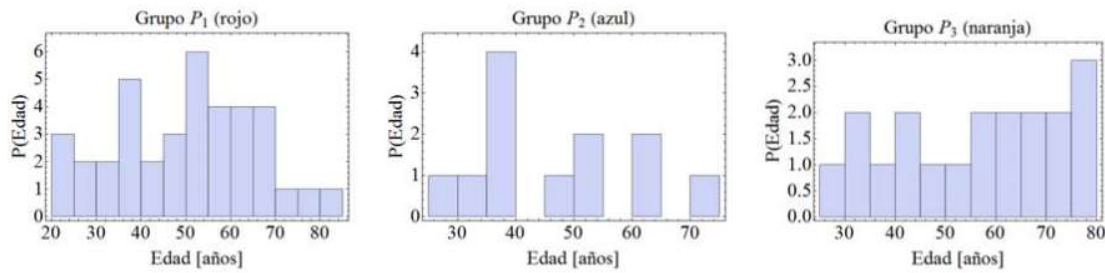


Figura 4.2: Distribuciones de las edades en los grupos de pacientes separados por $\Delta h(q)$. Gráficos construídos a partir de los datos proporcionados por el INCMNSZ.

4.2. Relación estadística-patología

Cuando en clínica se comparan los resultados de una prueba dicotómica para una enfermedad específica con un estándar de oro dicotómico, se pueden resumir los resultados en una tabla 2×2 , ver figura 4.3. Se puede definir la *sensibilidad* como la proporción de pacientes en los que la prueba acierta (i.e., la prueba es positiva); por otra parte, la *especificidad* es la proporción de sujetos sanos en los que la prueba no acierta (i.e., es negativa). El poder predictivo, positivo y negativo, es la proporción de sujetos con resultados positivos y negativos donde la prueba acierta [100].

Muchas pruebas diagnósticas dan resultados continuos. En tal caso, varios valores son posibles para la especificidad y la sensibilidad dependiendo del umbral elegido para definir un resultado positivo. Se puede visualizar la relación de competencia entre sensibilidad y especificidad utilizando una técnica gráfica desarrollada originalmente en electrónica llamada *Curvas ROC* (*Reciever operating characteristics curves*) [100]. El investigador selecciona varios umbrales y para cada umbral determina la sensibilidad y especificidad. Luego se grafica la sensibilidad (o tasa de verdaderos positivos) en el eje vertical como una función de 1-especificidad (los falsos positivos) en el eje horizontal. Una prueba ideal pasaría por el extremo de la esquina superior izquierda de la gráfica (100% verdaderos positivos sin falsos positivos). Una prueba que no tiene ningún valor sigue la diagonal de la esquina inferior izquierda hacia la esquina superior derecha, donde para cada umbral la tasa de verdaderos positivos es igual a la tasa de falsos positivos 4.4. El área debajo de la curva ROC, que va desde 0.5 (para una prueba sin valor) hasta 1.0 (para la prueba ideal), da un resumen útil de la precisión de una prueba y permite comparar también la precisión de dos o más pruebas diferentes.

En la figura 4.5 se muestra la curva ROC del diagnóstico basado en la estadística multifractal desarrollada en la sección 3.3 en comparación con el estándar de oro de la puntuación de DeMeester. La estadística multifractal distingue entre sujetos sanos, pacientes con ERGE y pacientes con TFD con una precisión de 0.85 según el análisis de la curva ROC. El análisis de la curva ROC fue elaborado por el M. D. Eduardo Cárdenas en el marco de su tesis de Maestría en Ciencias Médicas [65] con base en la

Capítulo 4. Relación estadística-clínica

estadística desarrollada en esta tesis.

		Gold Standard		Total	
		Disease	No Disease		
Test	Positive	a True-positive	b False-positive	a + b	Positive predictive value* $a/(a + b)$
	Negative	c False-negative	d True-negative	c + d	Negative predictive value* $d/(c + d)$
Total		a + c	b + d		
		Sensitivity $a/(a + c)$	Specificity $d/(b + d)$		

Figura 4.3: Resumen de los resultados de una prueba dicotómica en una tabla 2×2 . Tomada de referencia [100].

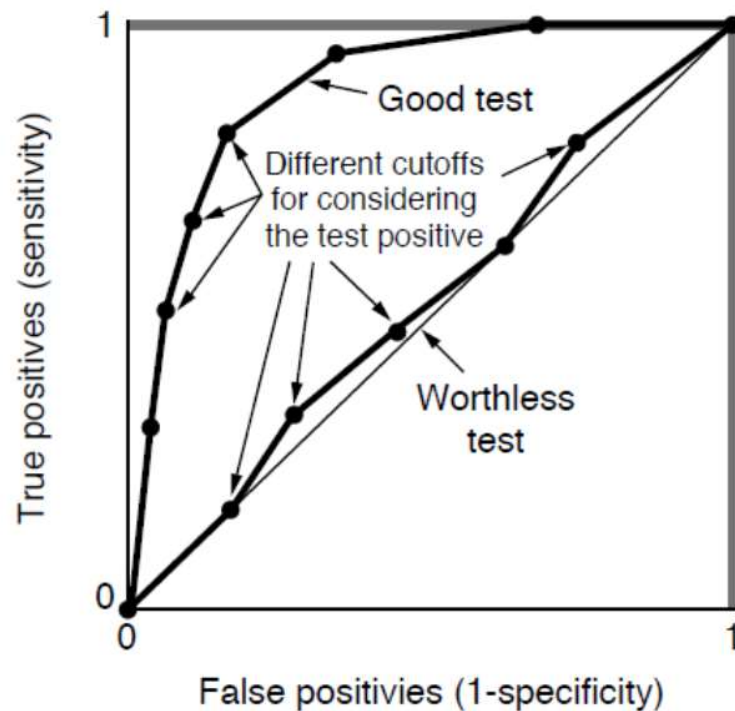


Figura 4.4: Curva ROC para evaluar la precisión de una prueba diagnóstica clínica. Tomada de la referencia [100].

Capítulo 4. Relación estadística-clínica

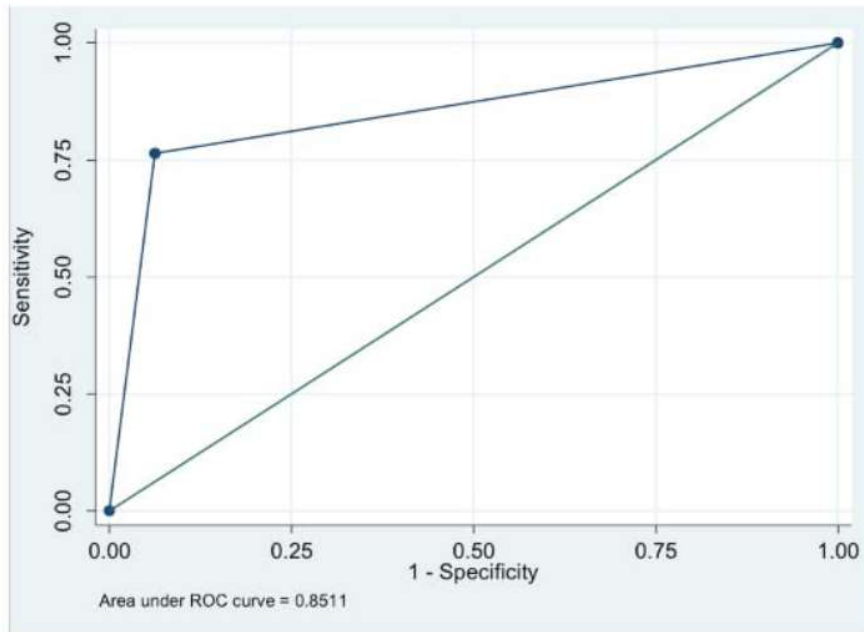


Figura 4.5: Curva ROC de una prueba diagnóstica basada en el análisis multifractal comparada con el estándar de oro, la puntuación de DeMeester, para distinguir entre los pacientes con ERGE, TFD y sujetos sanos. Gráfica realizada por el M. D. Eduardo Cárdenas con los datos proporcionados por el INCMNSZ y por el Dr. Gardner. Tomada de la referencia [65].

Capítulo 5

Conclusiones

Con base en las propuestas iniciales del Dr. Gardner [59, 60], se planteó estudiar los datos adquiridos por el estudio de pHmetría esofágica de 24 h como una serie de tiempo y se investigó cuáles son las herramientas de análisis de series de tiempo más adecuados para realizar dicho análisis y cómo se pueden aplicar a los datos mencionados.

Esta tesis esta basada en los datos amablemente facilitados por el Laboratorio de Motilidad del Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con la autorización del Dr. Valdovinos, y por el Dr. Gardner de Science for Organizations.

Se justificaron las razones por la cuales se requiere de analizar los estudios de pHmetría más allá de los momentos de la distribución, tomándolos como una serie de valores ordenados y equiespaciados temporalmente, como una serie de tiempo.

El planteamiento inicial para analizar las series de tiempo pHmétricas fue utilizar el análisis espectral Fourier, ya que anteriormente ya se había estudiado una serie de tiempo de señales fisiológicas con mucho éxito, las series de tiempo cardiacas; debido a la relación que existe entre el sistema cardiaco y el digestivo por la acción que ejerce en ellos el sistema nervioso autónomo, se esperaba encontrar resultados similares en las series de tiempo de pHmetría. Particularmente, se esperaba encontrar un comportamiento de ruido rosa ($1/f$) para series de pHmetría de sujetos sanos, una degeneración hacia ruido browniano para adultos mayores y/o una degeneración hacia ruido blanco con patologías gastroesofágicas, similar a las diferentes dinámicas de series de tiempo observadas en la cardilogía.

Sin embargo, se encontró que un parámetro monofractal, como lo es el exponente espectral β , no es suficiente para caracterizar adecuadamente una serie de tiempo fisiológica como lo es la pHmetría. En los espectros de potencia se encontró que hay un crossover, lo que permite identificar dinámicas diferentes a bajas y altas frecuencias; esto implica que se requiere de al menos dos exponentes espectrales para describir la dinámica de las series.

Capítulo 5. Conclusiones

No obstante, el análisis espectral permitió comprender que las reacciones del esófago, ante los cambios de pH, en los sujetos sanos comienzan en periodos de tiempo más o menos prolongados (alrededor de las decenas de minutos), tardan en empezar; mientras que en los pacientes sintomáticos, las reacciones se detectan en periodos más cortos (del orden de los segundos), empiezan más rápido. Además, parece que estas reacciones tienen diferente intensidad en ambos grupos, siendo más débil la movilización de reacción en los pacientes sintomáticos.

Esto parece indicar la presencia de algún trastorno esofágico en los pacientes sintomáticos, su esófago es menos tolerante a los cambios de pH...

¿Será un caso de “esófago irritable”?

Avanzando hacia el estudio, al calcular el espectro multifractal de las series pHmétricas, se encontró que todas las series de este tipo tienen un comportamiento multifractal. El espectro multifractal $f(\alpha)$ nos da información de las componentes fractales $h(q)$ de las pHmetrías y el parámetro que nos permite medir las diferencias es el ancho $\Delta h(q)$ de la curva $f(\alpha)$. Se encontró que las series de tiempo pHmétricas de los sujetos sanos, tienen mayores componentes de fractalidad que las de los pacientes sintomáticos.

En relación a la parte clínica, se logró diferenciar entre sujetos sanos y pacientes sintomáticos con diferentes patologías; esto se encontró con el análisis de la curva ROC del diagnóstico basado en la estadística multifractal en comparación con el estándar de oro de la puntuación de DeMeester. La estadística multifractal distingue entre sujetos sanos, pacientes con ERGE y pacientes con TFD con una precisión de 0.85 según el análisis de la curva ROC. El análisis de la curva ROC fue realizado por el M. D. Eduardo Cárdenas en el marco de su tesis de Maestría en Ciencias Médicas [65] con base en la estadística desarrollada en esta tesis.

Con estos resultados, el paso siguiente será estudiar cómo se relaciona la estadística con las diferentes patologías del esófago, con las comorbilidades y con el envejecimiento. Para lograrlo, será necesario el planteamiento de un estudio prospectivo, con grupos de pacientes que tengan una sola patología bien determinada. El propósito de la investigación, planteada en esta tesis, es ayudar a los profesionales médicos para llegar a un diagnóstico oportuno incluyendo la dinámica de la observable de la acidez esofágica (además de los momentos de la distribución) para, de esta manera, ayudar a los pacientes a recuperarse de sus síntomas con un tratamiento adecuado.

Se espera que este análisis dinámico en series de tiempo pueda resultar en un avance en el conocimiento del estudio de pHmetría que no son detectables con los momentos estandarizados de la distribución o con los métodos de diagnóstico tradicionales; quizá este trabajo sirva para que, en un futuro no muy lejano, los profesionales médicos puedan llegar a diagnósticos perfeccionados, como se logró con las contribuciones de la variabilidad del ritmo cardíaco.

Bibliografía

- [14] Keet A. D. (2013). "The Pyloric Sphincteric Cylinder in health and disease". Retrieved 18.
- [15] M. Gershon. (1998). *The Second Brain*. HarperCollins. New York.
- [16] Barton Furness, J. (2008). *The Enteric Nervous System*. John Wiley & Sons. Australia.
- [17] Wood, J. D., D. H. Alpers, P. L. R. Andrews. (1999). "Fundamentals of Neurogastroenterology". *Gut* 45. II6-II16
- [18] A. Hadhazy. (2010). Think Twice: How the Gut's "Second Brain" Influences Mood and Well-Being. *Scientific American*, a division of Nature America, Inc.
- [19] T. C. Ruch y J. F. Fulton. (1974). *Neurofisiología*. López libreros editores S. R. L. Argentina.
- [20] <http://www.monografias.com/trabajos76/el-sistema-nervioso/el-sistema-nervioso2.shtml>
- [21] Plexo, Diccionario de medicina
- [22] Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. (2007). *Anatomía con orientación clínica*. 5ª edición. Ed. Medica Panamericana. España.
- [23] http://es.wikipedia.org/wiki/Parcs_crancales#mediaviewer/File:Brain_human_normal_inferior_view_with_labels_cs.svg
- [24] http://es.wikipedia.org/wiki/Nervio_vago#mediaviewer/File:Gray793.png
- [25] Tiscornia O. M., Yacomotti J. y Losardo R. J. (2002). Investigación y Revisión Conceptual de la Inervación Gastro-Duodeno-Pancreática en Ratas. *Revista chilena de anatomía*. Vol. 20. No. 1. pp. 37-48.
- [26] http://es.wikipedia.org/wiki/Sistema_endocrino#mediaviewer/File:Endocrine_Alimentary_system_es.svg
- [27] http://es.wikipedia.org/wiki/Factor_intrínseco
- [28] McNaught A.D. and Wilkinson. (1997). *Compendium of Chemical Terminology*. A. Blackwell Science. 2nd edition.
- [29] Ebbing D.D. & Gammon S. D. (2005). *General chemistry* (8th ed.). Boston, MA: Houghton Mifflin.
- [30] <http://quimicaol2014.blogspot.mx/2014/04/proyecto-2014-medidor-de-ph.html>

Bibliografía

- [31] Pavia, D.L., Lampman, G.M. & Kriz G.S. (2004). Organic chemistry volume 1: Organic chemistry 351. Mason, OH: Cengage Learning.
- [32] Clouse, R. E. Diamant, N. E. (1997). Motor physiology and motor disorders of the esophagus in Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281(6), G1460-G1467.ISO 690
- [33] T. C. Ruch y J. F. Fulton. (1974). *Neurofisiología*. López libreros editores S. R. L. Argentina.
- [34] Graham D. Y., Smith J. L., Patterson D. J. (1983). Why do apparently healthy people use antiacids tablets? *The American journal of gastroenterology*, 78(5), 257-260.
- [35] Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano.*
- [36] Huerta-Iga, F. M., Tamayo-de la Cuesta, J. L., Noble-Lugo, A., Remes-Troche, J. M., Valdovinos-Díaz, M. A., & Carmona-Sánchez, R. I. (2012). Consenso mexicano de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Parte I. *Rev Gastroenterol Mex*, 77(04), 193-213.
- [37] http://www.medscape.org/viewarticle/412819_3
- [38] J. Richter, T. Yamada. (2009). *Gastroesophageal reflux disease. Atlas of Gastroenterology*. 4th ed. Wiley-Blackwell Publishing Ltd.. Hong Kong
- [39] C. Hornig, D. Rodríguez, A. Seguel. (2010). Caso clínico 7 "Patología Gastroesofágica". Facultad de medicina. Universidad San Sebastián.
- [40] Ortega Anta R. M., Requejo Marcos A. (2000). *Nutriguía: manual de nutrición clínica en atención primaria*. Health and Fitness.
- [41] C. Defilipi (1993). *Trastornos motores esofágicos. Bases de la medicina clínica. Gastroenterología*. Facultad de medicina. Universidad de Chile.
- [42] *Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad de Reflujo Gastroesofágico en el adulto. Guía de referencia rápida. Consejo de Salubridad General. SSA-012-08.*
- [43] https://lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Esfíter+Esofágico+Inferior&lang=2

Bibliografía

- [44] http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Enfermedades_del_esófago_y_de_la_unión_gastroesofágica.
- [45] M. M. Chait (2010). Gastroesophageal reflux disease: Important considerations for the older patients. *World Journal Gastrointestinal Endoscopy* 2(12). pp. 388-396.
- [46] http://www.sage.org.ar/nueva/pac_prev_esofago_barrett.php
- [47] J. R. Jamieson, M. D., H. J. Stein, T. R. DeMeester, L. Bonavina, W. Schwizer, R. A. Hinder, M. Albertucci. (1999). Ambulatory 24-H esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *The american journal of gastroenterology*. Vol. 87, No. 9. pp. 1102-1111
- [48] <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es/algoritmos-fundacion-roma-diagnostico-sintomas/articulo/13189852/>
- [49] <http://www.noticiaslasflores.com.ar/el-hospital-zonal-presento-el-endoscopio-adquirido-por-lalcec/>
- [50] <http://www.intragastricairballoon.com/Endoscopia.html>
- [51] A. S. Fauci, D. L. Kasper, E. Braunwald, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, J. Loscalzo. (2012). *Harrisons Principles of Internal Medicine Self-Assessment and Board Review 17th Edition*. McGraw Hill Professional.
- [52] B. M. Koeppen and B. A. Stanton (2008). *Bernie and Levy Physiology*. 6th Edition. Elsevier Health Sciences.
- [53] Postma G. N. (2000). Ambulatory pH methodology. *Annals of Otolaryngology Rhinology and Laryngology Supplement* 184(2). pp. 10-14.
- [54] DeMeester, T. R., Wang, C. I., Wernly, J. A., Pellegrini, C. A., Little, A. G., Klementsich, P. & Skinner, D. B. (1980). Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thoracic Cardiovascular Surgery*, 79(5), 656-670.
- [55] Lee, Y. C., Wang, H. P., Lin, L. Y., Lee, B. C., Chiu, H. M., Wu, M. S. & Lin, J. T. (2004). Heart rate variability in patients with different manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 116(1). pp. 39-45.
- [56] http://es.wikipedia.org/wiki/Funduplicatura#mediaviewer/File:Nissen_fundoplication.png
- [57] A. Hani de Ardila. (2009). Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Revista colombiana de gastroenterología*. Vol. 3. pp. 87-94

Bibliografía

- [58] N. Pagliere (2014). ERGE refractaria. Guía de práctica clínica. Obra social de los empleados de comercio y actividades civiles (osceac). Gastro-07.
- [59] Gardner, J. D., Sloan, S., Robinson, M. & Miner, P. B. (2004). Oesophageal pH has a powerlaw distribution in control and gastro-oesophageal reflux disease subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20(11-12), 1373-1379.
- [60] J. D. Gardner, W. Young, S. Solan, M. Robinson, P. B. Miner. (2005). The fractal nature of human gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics* Vol. 22.
- [61] A. Bunde & S. Havlin. (1996). *Fractals and desordered systems* 2nd edition. Springer. Berlin.
- [62] A. J. Bredenoord & A. J. P. M. Smout. Oesophageal pH has a power-law distribution in control and gastro-oesophageal reflux disease subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005.
- [63] Guidelines (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal* 17, 354-381.
- [64] Ary L. Goldberger (2006). *Complex Systems*. Proceedings of the American thoracic society Vol 3(6). pp. 467–471.
- [65] E. Cárdenas Cárdenas (2015). *Complejidad y trastornos funcionales digestivos*. Maestría en ciencias médicas. Programa de maestría y doctorado en ciencias médicas, odontológicas y de la salud. Universidad Nacional Autónoma de México. México D. F.
- [66] M. Falk, F. Marohn, R. Michel, D.Hoffman, M. Macke, C. Spachmann, S. Englert (2012). *A First Course on Time Series Analysis*.
- [67] J. Villavicencio (2008). *Introducción a Series de Tiempo*. Instituto de Estadística y Sistemas Computadorizados de Información. Madrid.
- [68] C. H. Antunez Irgoin (2011). *Análisis de Series de Tiempo*. Eumed.net revista electrónica: Contribuciones a la Economía.
- [69] C. M. Nascimento, H. B. N. Junior, H. D. Jennings, M. Serva, I. Gleria and G. M. Viswanathan (2008). Multifractality and heteroscedastic dynamics: An application to time series analysis. *EPL (Europhysics Letters)*, 81(1), 18002.
- [70] D. Ruiz Muñoz (2004). *Manual de estadística*. Editado por eumed.net. Universidad Pablo de Olavide.

Bibliografía

- [71] R. Fossion, D. A. Hartasánchez, O. Resendiz-Antonio, A. Frank. (2013). Criticality, adaptability and early-warning signals in time series in a discrete quasispaces model. *Frontiers in Biology* 8(2). pp. 247-259
- [72] <http://www.mailxmail.com/curso-estadistica-aplicada-spss-modulo/estadistica-descriptiva-frecuencias-asimetria-curtosis>
- [73] <http://sites.roosevelt.edu/sziliak/w-s-gosset-aka-student/student-distributions-lepto-platy/>
- [74] http://en.wikipedia.org/wiki/Kurtosis#mediaviewer/File:Standard_symmetric_pdfs.png
- [75] T. B.Kuo, T. Lin, C. C. Yang, C. L. Li, C. F. Chen, P. Chou (1999). Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *American Journal of Physiology*. Vol. 277. No. 6. pp. H2233-H2239.
- [76] K. Umetani, D. H. Singer, R. McCraty, M. Atkinson (1998). Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: Relations to age and gender over nine decades. *Journal American College of Cardiology*. Vol. 31 (3). pp. 593-601.
- [77] B. P. Kovatchev, L. S. Farhy, H. Cao, M. P. Griffin, D. E. Lake, J. R Moorman (2003). Sample asymmetry analysis oh heart rate characteristics with application to neonatal sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Pediatric research*. Vol. 54. No. 6. p. 892
- [78] G. Ernst (2014). *Heart rate variability*. Springer-Verlag. London.
- [79] P. D. Henderson. *The fundamentals of FFT-based audio measurements in SmaartLive*. Smaart Docs. 2004.
- [80] I. L. R. Klein (2000). *Introducción al tratamiento de series temporales mediante filtros*. Doctorado en modelación económica aplicada. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid.
- [81] http://es.wikipedia.org/wiki/Teorema_de_muestreo_de_Nyquist-Shannon
- [82] S. C. Malpas (2002). Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Vol. 282. No. 1. pp. H6-20
- [83] A. L. Goldberger (1996). Non-línear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals and complexity at the bedside. *The Lancet* Vol. 347. No. 9011. pp. 1312-1314
- [84] S. M. Pikkujämsä, T. H. Mäkikallio, L. B. Sourander, I. J. Räihä, P. Puukka, J. Skyttä, C.-K. Peng, A. L. Goldberger and H. V. Huikuri (1999). Cardiac Interbeat Interval Dynamics From Childhood to Senescence: Comparison of Conventional

Bibliografía

- and New Measures Based on Fractals and Chaos Theory. Journal of American Heart Association. Circulation, 100. pp. 393-399
- [85] J. Hayano, F. Yamasaki, S. Sakata, A. Okada, S. Mukai, T. Fujinami (1997). Spectral characteristics of ventricular response to atrial fibrillation. American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology. Vol. 273. No. 6. pp. H2811-H2816
- [86] C.-K. Peng, J. Mietus, J.M. Hausdorff, S. Havlin, H. E. Stanley, A.L. Goldberger, 1993, *Long-range anticorrelations and non-gaussian behavior of the heartbeat*, Phys. Rev. Let. 70, 1343.
- [87] R. Fossion (2010). Una definición compleja de la fragilidad, caos, fractales y complejidad en series de tiempo biológicas, en Envejecimiento humano: una visión transdisciplinaria. Instituto Nacional de Geriátria. México D.F.
- [88] R. Fossion (2012). Medidas de la complejidad de series de tiempo fisiológicas. p. 97. Memorias de la XIX Escuela de Verano de Física. Eds. J. Récamier, R. Jáuregui, M. Torres.
- [89] Z.-Y. Su, T. Wu (2007). *Music walk, fractal geometry in music*, Physica A: Statistical Mechanics and its Applications Vol. 380. pp. 418-428.
- [90] P.S. Addison (1997). *Fractals and chaos: An illustrated course*, Institute of Physics Publishing, Bristol.
- [91] N. Iyengar, C.-K. Peng, R. Morin, A.L. Goldberger, L.A. Lipsitz, 1996, *Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics*, Am. J. Physiol. 271, R1078-R1084.
- [92] C.-K. Peng, S. Havlin, J.M. Hausdorff, J.E. Mietus, H.E. Stanley, A.L. Goldberger, 1995, *Long-range correlations and their breakdown with disease*. Journal of electrocardiology. Vol. 28 pp. 59-65.
- [93] D.T. Schmitt, P.Ch. Ivanov, 2007, *Fractal scale-invariant and nonlinear properties of cardiac dynamics remain stable with advanced age: A new mechanistic picture of cardiac control in healthy elderly*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. Vol. 293(5). pp. R1923-R1937.
- [94] L. Seuront (2010). Fractals and multifractals in ecology and equatic science, CRC Press, New York.
- [95] [http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/38262-multifractal-detrended-fluctuation-analysis /content/Introduction_to_MFDFA4/MFDFA1.m](http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/38262-multifractal-detrended-fluctuation-analysis/content/Introduction_to_MFDFA4/MFDFA1.m)

Bibliografia

- [96] E. A. F. Ihlen (2012). Introduction to multifractal detrended fluctuation analysis in Matlab. Methods article. *Frontiers in physiology*. Vol 3.
- [97] T. Kalisky, Y. Ashkenazy, S. Havlin, 2007, *Volatility of fractal and multifractal time series*. *Israel Journal of Earth Sciences*. Vol. 56(1). pp. 47-56.
- [98] A. Hindle, M. W. Godfrey, R. C. Holt (2014). Multifractal Analysis of Software Development Activities. NIER Track. SoftwareProcess. In Proceedings of the 33rd International Conference on Software Engineering (pp. 968-971). ACM.
- [99] R. F. Voss (1989). Random fractals: self-affinity in noise, music, Mountains and clouds. *Physica D: Nonlinear Phenomena*. Vol. 38(1). pp. 362-371.
- [100] S. B. Hulley, S. R. Cummings, W. S. Browner, D. G. Grady, T. B. Newman (2007). *Desinging clinical research*. 3rd. Edition. Wolters Kluwer. Baltimore.