

# Fenotipos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio de corte transversal en un centro de atención terciaria

Federico Jesús Bazan  · Harumi Hashimoto Funada  · Tatiana Uehara  · Esteban González Ballergera  · Adriana Tevez 

Hospital de Clínicas José de San Martín. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2021;51(4):425-430

Recibido: 24/09/2021 / Aceptado: 26/11/2021 / Publicado online: 13/12/2021 / <https://doi.org/10.52787/LPCA8614>

## Resumen

**Introducción.** Los síntomas de reflujo gastroesofágico son altamente prevalentes en el mundo y en Latinoamérica. En Argentina, la prevalencia es del 23%. Los síntomas típicos incluyen pirosis y regurgitación, y su tratamiento se basa en la administración de inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo, hasta un 44% de los pacientes fallan en responder total o parcialmente a los mismos. De estos, el 50% tienen enfermedad por reflujo gastroesofágico y el otro 50% un trastorno funcional (pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo) que suelen responder mal o no responder a los inhibidores de la bomba de protones. La prevalencia de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en Argentina se desconoce. **Objetivos.** Estimar la prevalencia de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en pacientes con síntomas típicos de reflujo gastroesofágico, refractarios a inhibidores de la bomba de protones y evaluar la asociación con la impedancia basal nocturna media. **Material y métodos.** Estudio descriptivo observacional de corte transversal. Se incluyeron los

datos de pacientes con síntomas típicos de reflujo, refractarios a la administración de inhibidores de la bomba de protones, que se realizaron estudio de pH impedanciometría de 24hs en un centro de atención terciaria. Se consideró enfermedad por reflujo gastroesofágico a la presencia de un porcentaje de tiempo de exposición ácida mayor al 6%, área gris entre un 4% y 6% y un estudio normal a la exposición ácida menor al 4%. Asimismo, se definió pirosis funcional al porcentaje de tiempo de exposición ácida menor al 4% con asociación sintomática negativa e hipersensibilidad al reflujo con asociación sintomática positiva. Se midió la impedancia basal nocturna media de cada estudio de pH-impedanciometría de 24hs y se evaluó la asociación con cada categoría. Se evaluó la asociación entre una impedancia basal nocturna media menor a 2292 Ohms y las categorías ERGE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional. **Resultados.** Se incluyeron los datos de 139 pacientes, 77% mujeres con una edad media de 55 +/- 13 años. Se observó que el 47,24% tenían enfermedad por reflujo gastroesofágico, el 6,3% estaban en el área gris y 46,46% tenían un porcentaje de tiempo de exposición ácida normal. En este último grupo, el 57,66% correspondieron a la categoría de pirosis funcional y el 42,37% fueron hipersensibilidad al reflujo. Se observaron valores significativamente más bajos de impedancia basal nocturna media medida en el canal 6, entre los pacientes con reflujo gastroesofágico y los pacientes con trastornos funcionales. Estableciendo un valor de corte de 2292 Ohms, se observó que 87,5% de los pacientes que se encontraban en el área gris presentaban una IBNM  $\leq$  2292 Ohms. Además, se observó que un 76,67% de los pacientes con enfermedad por reflujo estuvieron por debajo del valor de corte, en la hipersensibilidad al

**Correspondencia:** Federico Jesús Bazan  
Correo electrónico: federico\_bazan@yahoo.com

reflujo un 52% y en la pirosis funcional un 47,06% ( $p=0,007$ ). **Conclusiones.** Observamos una alta prevalencia de trastornos funcionales esofágicos en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico refractarios al uso de inhibidores de la bomba de protones en esta serie de pacientes. La impedancia basal nocturna media resultó ser más baja en los pacientes con reflujo gastroesofágico, seguido por los pacientes con hipersensibilidad al reflujo, y los pacientes con pirosis funcional.

**Palabras claves.** Pirosis funcional, hipersensibilidad al reflujo, impedancia basal nocturna media, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

## Phenotypes in Gastroesophageal Reflux Disease: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Center

### Summary

**Introduction.** Gastroesophageal reflux symptoms are highly prevalent in the world and in Latin America. In Argentina, the prevalence is 23%. Typical symptoms include heartburn and regurgitation, and its treatment is based on the administration of proton pump inhibitors. However, up to 44% of patients fail to respond totally or partially to them. Of these, 50% have gastroesophageal reflux disease and the other 50% have a functional disorder (functional heartburn or reflux hypersensitivity) that often respond poorly or not at all to proton pump inhibitors. The prevalence of functional heartburn and reflux hypersensitivity in Argentina is unknown. **Objective.** To estimate the prevalence of functional heartburn and reflux hypersensitivity in patients with typical gastroesophageal reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors and to evaluate the association with mean nocturnal basal impedance. **Materials and Methods.** Observational cross-sectional descriptive study; we included data from patients with typical reflux symptoms, refractory to the administration of proton pump inhibitors, who underwent a 24-hour impedance pH study in a tertiary care center. Gastroesophageal reflux disease was considered as the presence of a percentage of acid exposure time greater than 6%, gray area between 4% and 6% and a normal study at acid exposure of less than 4%. Moreover, functional heartburn was defined as the percentage of acid exposure time less than 4% with negative symptomatic association and reflux hypersensitivity with positive symptomatic association. The mean nocturnal basal impedance of each 24hs pH-impedance study was measured and the association with each category was evaluated. In addition, the association between mean

nocturnal basal impedance less than 2292 Ohms and the categories GERD, reflux hypersensitivity and functional heartburn was evaluated. **Results.** Data from 139 patients were included, 77% women with a mean age of 55 +/- 13 years. It was observed that 47.24% had gastroesophageal reflux disease, 6.3% were in the gray area and 46.46% had a normal acid exposure time percentage. In the latter group, 57.66% corresponded to the category of functional heartburn and 42.37% were reflux hypersensitivity. Significantly lower values of mean nocturnal basal impedance measured in channel 6 were observed among patients with gastroesophageal reflux and patients with functional disorders. Establishing a cut-off value of 2292 Ohms, it was observed that 87.5% of patients in the gray area had an IBNM  $\leq$  2292 Ohms. Furthermore, it was observed that 76.67% of patients with reflux disease were below the cut-off value, in reflux hypersensitivity 52% and in functional heartburn, 47.06% ( $p=0.007$ ). **Conclusion.** We observed a high prevalence of functional esophageal disorders in patients with gastroesophageal reflux symptoms refractory to the use of proton pump inhibitors. Mean nocturnal basal impedance was found to be lowest in patients with gastroesophageal reflux, followed by patients with reflux hypersensitivity, and those with functional heartburn.

**Keywords.** Functional heartburn, reflux hypersensitivity, mean nocturnal basal impedance, gastroesophageal reflux disease.

### Abreviaturas

AET: Tiempo de exposición acida.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

ERE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico erosivo.

ERNE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo.

VEDA: Video endoscopia digestiva alta.

MEAR: Manometría esofágica de alta resolución.

IBNM: Impedancia basal nocturna media.

IBP: Inhibidores de bomba de protones.

### Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se caracteriza clínicamente por la presencia de pirosis y regurgitación. Un 60% de los pacientes no presentan hallazgos anormales en la endoscopia digestiva, lo que se conoce como enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).<sup>1</sup> Su tratamiento se basa, casi invariablemente, en la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP).<sup>2,3</sup> Hasta un 44% de estos pacientes fallan

en responder total o parcialmente a los mismos. Según la literatura la mitad de los pacientes en el grupo ERNE con pirosis como síntoma dominante tienen ERGE, pero el otro 50% tiene un trastorno funcional del esófago asociado a hipersensibilidad (pirosis funcional o hipersensibilidad al reflujo) que suelen responder mal o no responder a IBP.<sup>1</sup>

Roma IV define la hipersensibilidad al reflujo como aquellos síntomas retroesternales que incluyen pirosis y dolor torácico, presentes al menos dos veces por semana, durante los últimos tres meses, con inicio de los síntomas al menos seis meses previos al diagnóstico. Estos síntomas deben darse en ausencia de hallazgos endoscópicos, incluida la esofagitis eosinofílica y ausencia de trastornos motores esofágicos mayores. Se acepta que la respuesta al IBP pueda ser parcial.<sup>2, 4, 5</sup>

La pirosis funcional es definida por Roma IV como la sensación molesta o dolor quemante retroesternal al menos dos veces por semana, que no mejora pese a dosis óptimas de IBP y en ausencia de evidencia de reflujo gastroesofágico (exposición ácida anormal y asociación sintomática) y de trastornos motores mayores del esófago. Estos síntomas deben tener tres meses de duración y haberse iniciado al menos seis meses previos al diagnóstico.<sup>4, 5</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos vinculados a la generación de síntomas en los trastornos funcionales esofágicos tienen que ver con una hipersensibilización a nivel periférico y central. Otros mecanismos subyacentes propuestos para la hipersensibilidad al reflujo incluyen el procesamiento central alterado de los estímulos esofágicos, la hipervigilancia, la actividad autónoma alterada y las comorbilidades psicológicas.<sup>2, 6</sup>

La impedancia basal nocturna media es una medida que se utiliza como parámetro de integridad de la mucosa. En este sentido se ha visto que tanto los pacientes con enfermedad erosiva (ERE) como aquellos con ERNE tienen disminuidos los valores de impedancia basal comparados con los controles sanos.<sup>7-9-10</sup> No se encontraron en la bibliografía trabajos sobre la prevalencia en la Argentina de los trastornos funcionales esofágicos.

## Objetivos

Estimar la prevalencia de pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo en pacientes con síntomas típicos de reflujo gastroesofágico refractarios a IBP y evaluar la asociación con la impedancia basal nocturna media.

## Material y métodos

Estudio descriptivo observacional de corte transversal.

Se evaluaron los datos demográficos y de pH-impedanciometría de 139 pacientes incluidos de manera consecutiva, obtenidos en la sección de Neurogastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín Ciudad de Buenos Aires entre el año 2012 al 2018. Se incluyeron los datos de pacientes mayores de 18 años, referidos a nuestro centro por síntomas típicos de reflujo (pirosis, regurgitación y/o dolor torácico), presentes por lo menos una a dos veces a la semana y que fueran refractarios al uso de IBP por 8 semanas. A estos pacientes se les había realizado una videoendoscopia digestiva alta (VEDA) y una manometría esofágica de alta resolución. Se excluyeron los datos de aquellos pacientes con patologías orgánicas del esófago, trastornos motores mayores del esófago, esofagitis eosinofílica, cirugía esófago-gástrica previa, fármacos que pudieran influir en la función motora esofágica o en la secreción salival (antidepresivos tricíclicos, opioides, neurolépticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, diuréticos, betabloqueantes), pacientes con comorbilidades severas activas (cirrosis hepática, enfermedad oncológica, enfermedades autoinmunes, deterioro cognitivo, enfermedades psiquiátricas). Además, se excluyeron los datos de pacientes que presentaron síntomas supraesofágicos como único síntoma.

En base al consenso de Lyon<sup>3</sup> se consideró ERGE a la presencia en la pH-impedanciometría, de un porcentaje de tiempo de exposición ácida (AET) esofágico patológico (pH < 4 por  $\geq$  6% de la duración del estudio), área gris a un AET (PH <4 entre 4% a 6%) y AET normal (PH <4,  $\leq$ 4%). Asimismo, se definió pirosis funcional al porcentaje de tiempo de exposición ácida menor al 4% con asociación sintomática negativa e hipersensibilidad al reflujo con asociación sintomática positiva. La asociación sintomática se definió en base a la positividad de un índice sintomático mayor al 50% o una asociación probabilística mayor al 95%. Se midió la impedancia basal nocturna media en el trazado de impedanciometría a nivel del canal 6, durante el reposo. Se consignó el promedio de 3 mediciones de 10 minutos de duración. Se consideró un valor de corte de la IBNM de 2292 Ohms. Se analizó la asociación entre este valor de corte y las categorías de ERNE, hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital de Clínicas José de San Martín.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencia y porcentajes y las variables continuas en media y desvío standard y/o mediana y rango según correspondiera. Para las comparaciones se utilizó el test de ANOVA para comparar categorías múltiples de variables continuas pa-

ramétricas y el test de Kruskal Wallis para variables no paramétricas. Para las variables categóricas se usó el test de chi-cuadrado. Se consideró significativa una  $p < 0.05$ . Para el análisis de las variables estadísticas se usó el paquete estadístico STATA 16.1.

**Resultados**

Fueron analizados los datos de 139 pacientes, 108 (77%) mujeres, con una edad media era de 55 +/- 13 años.

El 11.81% presentó pirosis, el 12.6% regurgitación y el 3.94% dolor de pecho, 51.96% presentaron pirosis más regurgitación y el 19.69% pirosis con dolor torácico. Tabla 1.

El porcentaje de AET resultó ser mayor o igual al 6% en el 47,24%, el 6,3% resultaron en el área gris y el 46,46% tenían AET  $\leq 4\%$ . De los pacientes con AET normal, el 57,66% presentaron pirosis funcional (26.78% del total de pacientes) y el 42,37% (19.69% del total) hipersensibilidad al reflujo. Se analizó la impedancia basal nocturna media (IBNM) del canal 6. Se observaron valores significativamente más bajos en pacientes con ERGE en relación con los pacientes con hipersensibilidad al reflujo y pirosis funcional (1196 Ohms +/- 709 vs 1976 Ohms +/- 1021 vs 2220 Ohms +/- 910,  $p = 0,007$ ). Se observó que el 87.5% de los pacientes que se encontraban en el área gris presentaban una IBNM  $\leq$  a 2292 Ohms. Se observó que los pacientes con ERGE tuvieron una IBNM  $\leq$  2292 Ohms en el 76,67% de los casos, los pacientes con hipersensibilidad al reflujo en el 52%, y los que tuvieron pirosis funcional en el 47,06 % ( $p = 0,007$ ). Tabla 2.

**Tabla 1.** Características demográficas de la población

Población con síntomas típicos de reflujo n = 139	
Mujeres (%)	108 (77)
Edad Media (DS)	55 (13)
Distribución de síntomas de reflujo n = 139	
Pirosis	(16) 11.81 %
Regurgitación	(18) 12.6 %
Dolor torácico	(5) 5.94 %
Pirosis y regurgitación	(72) 51.96 %
Pirosis y dolor torácico	(27) 19.69 %

**Tabla 2.** Distribución de pacientes con IBNM canal 6 de pH-Impedanciometría, en las Categorías ERGE, Hipersensibilidad al reflujo y Pirosis funcional con un valor de corte menor a 2292 Ohms.

Pacientes N=139	IBNM > 2292 Ohms	IBNM < 2292 Ohms
ERGE	23,33 %	76,67%
Hipersensibilidad al reflujo	48 %	52 %
Pirosis funcional	52,94%	47,06 %

**Discusión**

En este estudio se observó que hay una alta prevalencia de trastornos funcionales esofágicos (pirosis funcional e hipersensibilidad al reflujo) entre los pacientes con síntomas de ERGE refractarios a IBP. Según el consenso de Roma IV, los trastornos funcionales del esófago consisten en una categoría de enfermedad que se presenta con síntomas esofágicos (pirosis, dolor de pecho, disfagia) que no se explican por la presencia de una obstrucción mecánica (estenosis, tumor, esofagitis eosinofílica), trastornos motores del esófago o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los tratamientos dirigidos a reducir el ácido tienen un éxito limitado en la mejora de los síntomas en esta entidad. Por el contrario, las estrategias centradas en modular la sensorialidad son más efectivas.<sup>11</sup> Savarino y col. evaluaron con pH impedanciometría a 329 pacientes con pirosis y endoscopia normal y observaron que 36% tenían hipersensibilidad al reflujo y 24% pirosis funcional. Se trato de un estudio retrospectivo en el que incluyeron los datos de pacientes con síntomas típicos de ERGE por más de 6 meses y endoscopia normal, sin especificar si eran o no refractarios a IBP.<sup>12</sup>

Por otro lado, Savarino y col. demostraron en un estudio retrospectivo realizado en base a los datos de 219 pacientes con endoscopia normal que tomaban IBP, que el 31% presentaban ERGE, el 38% presentaban hipersensibilidad al reflujo y el 29% pirosis funcional. En este estudio tampoco se especifica si la población incluida era o no refractaria a IBP.<sup>13</sup> Patel y col informaron que el 29% de 266 pacientes con pirosis refractaria tuvieron hipersensibilidad al reflujo. En este estudio, así como en el nuestro, fueron incluidos pacientes con síntomas de ERGE refractarios a IBP.<sup>14</sup>

En cuanto a la IBNM, en nuestro estudio observamos que los pacientes con ERGE tuvieron una menor



IBNM que los pacientes con trastornos funcionales esofágicos, y que la pirosis funcional resulto ser la categoría con IBNM más alta.

La impedancia basal esofágica puede ser un marcador de la integridad de la mucosa y un medio para evaluar los cambios en la mucosa esofágica inducidos por el reflujo. Se ha demostrado que la IBNM se correlaciona con el tiempo de exposición al ácido y podría tener un rol para distinguir a los pacientes con reflujo (ya sea erosivo o no erosivo) de los pacientes con trastornos funcionales.<sup>15</sup> Xie y col analizaron los datos de la pH-impedanciometría de 24 hs de 92 pacientes. Reportaron valores más bajos de IBMN en pacientes con ERNE (1581.07 ± 494.61 Ohms) que en pacientes con hipersensibilidad al reflujo (2156.01 ± 495.55 Ohms). Además, observaron una correlación negativa entre la IBMN y el AET. A diferencia de nuestro trabajo se incluyeron pacientes con síntomas típicos de ERGE pero que no habían recibido IBP.<sup>16</sup>

Asimismo, Kandulski y col, encontraron valores de IBNM significativamente más bajos en pacientes con ERNE en comparación a pacientes con pirosis funcional.<sup>17</sup> Wang y col. revisaron los trazados de pH-impedanciometría de 24hs de 50 pacientes con ERNE y 20 con pirosis funcional y, al igual que en nuestro trabajo, encontraron valores de IBNM más bajos en pacientes con ERNE que en pacientes con pirosis funcional.<sup>18</sup> Las fortalezas del estudio radican en que se incluyó un grupo homogéneo de pacientes con síntomas de ERGE refractarios a la administración de IBP. Los mismos fueron incorporados en forma consecutivas y evaluados exhaustivamente en un centro de atención terciaria. Las limitaciones de nuestro trabajo son, en primer lugar, que no se trató de un estudio multicéntrico y en segundo lugar, que no fue medido el índice de deglución post reflujo, otros de los parámetros utilizados para definir el diagnóstico de ERGE.

## Conclusiones

La prevalencia de los trastornos funcionales esofágicos en nuestro centro fue para pirosis funcional de 57.66% y 42.37% fueron hipersensibilidad al reflujo. Se pudo observar que hubo un 47.44% de pacientes con ERGE, un 6.3 % de pacientes en el área gris. En cuanto a la Impedancia Basal Nocturna Media resulto más baja en los pacientes con ERGE seguido por los pacientes con hipersensibilidad al reflujo, y los pacientes con pirosis funcional tuvieron la IBNM más alta que se asemeja a lo descrito en la literatura.

**Conflictos de interés.** Ninguno para declarar.

**Consentimiento para la publicación.** Para la confección de este manuscrito, se utilizaron datos anonimizados que no han distorsionado su significado científico.

**Propiedad intelectual.** Los autores declaran que los datos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y fueron realizados en sus instituciones pertenecientes.

## Aviso de derechos de autor



© 2021 Acta Gastroenterológica Latinoamericana. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia Creative Commons Attribution (CC BY-NC-SA 4.0), la cual permite el uso, la distribución y la reproducción de forma no comercial, siempre que se cite al autor y la fuente original.

**Cite este artículo como:** Bazan F J, Hashimoto Funada H, Uehara T y col. Fenotipos en la enfermedad por reflujo gastroesofágico: estudio de corte transversal en un centro de atención terciaria. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(4):425-0. <https://doi.org/10.52787/LPCA8614>

## Referencias

- Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Acta Gastroenterol Latinoam. 2016;46(2):160–72.
- Yamasaki T, Fass R. Reflux Hypersensitivity: A New Functional Esophageal Disorder. J Neurogastroenterol Motil. 2017 Oct 31;23(4):495–503.
- Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors [Internet]. Vol. 58, Gut. 2009. p. 295–309. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2007.145581>
- Schmulson M. How to use Rome IV criteria in the evaluation of esophageal disorders. Curr Opin Gastroenterol. 2018 Jul;34(4):258–65.
- Gyawali CP, Prakash Gyawali C, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, et al. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus [Internet]. Vol. 67, Gut. 2018. p. 1351–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
- Lee YY, Wu JCY. Management of Patients With Functional Heartburn [Internet]. Vol. 154, Gastroenterology. 2018. p. 2018–21.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.030>
- Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? Neurogastroenterol Motil. 2013 Oct;25(10):783–99.
- Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. J Pathol. 1979 Dec;129(4):161–7.

9. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, *et al.* T1678 Evaluation of Esophageal Mucosa Integrity “In Vivo”. Validation of Basal Intraluminal Impedance Measurements to Assess Non-Erosive Changes Induced by Esophageal Acid Exposure in Rabbit and Healthy Human Subjects [Internet]. Vol. 138, *Gastroenterology*. 2010. p. S – 555. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(10\)62556-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(10)62556-5)
10. Chapter 9: Esophageal Disorders [Internet]. Rome IV Functional Gastrointestinal Disorders of Gut-Brain Interaction. Available from: <http://dx.doi.org/10.24890/gb.09>
11. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016 Feb 15; S0016-5085(16)00178-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.012. Epub ahead of print. PMID: 27144625.
12. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R, Pohl D, Gemignani L, Malesci A, Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J Gastroenterol*. 2012 Feb;47(2):159-68. doi: 10.1007/s00535-011-0480-0. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22038553.
13. Savarino E, Marabotto E, Zentilin P, Frazzoni M, Sammito G, Bonfanti D, *et al.* The added value of impedance-pH monitoring to Rome III criteria in distinguishing functional heartburn from non-erosive reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2011 Jul;43(7):542–7.
14. Patel A, Sayuk GS, Gyawali CP. Prevalence, characteristics, and treatment outcomes of reflux hypersensitivity detected on pH-impedance monitoring. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 Sep;28(9):1382–90.
15. Clarke JO, Ahuja NK, Chan WW, Gyawali CP, Horsley-Silva JL, Kamal AN, Vela MF, Xiao Y. Mucosal impedance for esophageal disease: evaluating the evidence. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Dec;1481(1):247-257. doi: 10.1111/nyas.14414. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32588457.
16. Xie C, Sifrim D, Li Y, Chen M, Xiao Y. Esophageal Baseline Impedance Reflects Mucosal Integrity and Predicts Symptomatic Outcome with Proton Pump Inhibitor Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Jan 30;24(1):43-50. doi: 10.5056/jnm17032. PMID: 29156514; PMCID: PMC5753902.
17. Kandulski A, Weigt J, Caro C, Jechorek D, Wex T, Malfertheiner P. Esophageal intraluminal baseline impedance differentiates gastroesophageal reflux disease from functional heartburn. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;13(6):1075-81. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.033. Epub 2014 Dec 9. PMID: 25496815.
18. Wang Y, Ye B, Wang M, Lin L, Jiang L. Esophageal Nocturnal Baseline Impedance and Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index in Identifying Proton Pump Inhibitor-refractory Non-erosive Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27:525-532. <https://doi.org/10.5056/jnm20073>