

Utilidad de la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva refractaria a inhibidores de la bomba de protones

Mercedes Manresa¹  · Tatiana Uehara²  · Harumi Hashimoto²  · Juan Montero²  · Esteban González Ballerga²  · Adriana Tevez² 

¹ Sección Neurogastroenterología, Instituto de Gastroenterología Salim. Salta, Argentina.

² Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2022;52(3):356-366

Recibido: 18/08/2022 / Aceptado: 19/09/2022 / Publicado online: 29/09/2022 / <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.238>

Resumen

Introducción. Cuando el tiempo de exposición ácida es no concluyente (4-6%), hallazgos complementarios como la impedancia basal nocturna media podrían colaborar en el diagnóstico de la presencia o ausencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. En este estudio nos planteamos cuál es la utilidad de la impedancia basal nocturna media en la práctica clínica para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. **Objetivos.** Nuestros objetivos fueron comparar la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva

versus controles sanos y en pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida, determinar la correlación entre la impedancia basal nocturna media y las medidas clásicas de la pH-impedanciometría, y explorar el valor diagnóstico agregado de la impedancia basal nocturna media en el área no concluyente del tiempo de exposición ácida. **Materiales y métodos.** Llevamos a cabo un estudio observacional prospectivo en un centro de atención terciaria de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, entre los meses de enero de 2017 y diciembre de 2018. Se incluyeron pacientes consecutivos mayores de 18 años referidos por síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin respuesta a inhibidores de bomba de protones. Se consideró como grupo control a pacientes mayores de 18 años referidos en forma consecutiva por síntomas extraesofágicos, en los que se descartó la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico. A todos los pacientes se les realizó una videoendoscopia digestiva alta, una manometría esofágica de alta resolución y una pH-impedanciometría ambulatoria de 24 horas, previa suspensión de los inhibidores de bomba de protones durante 4 semanas. **Resultados.** Se incluyeron 59 pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva refractaria al tratamiento con inhibidores de bomba de protones y 17 controles. En los pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva se encontró una diferencia significativa en la impedancia basal nocturna media entre los 3 grupos de tiempo de exposición ácida analizados. Hubo

Correspondencia: Mercedes Manresa
Correo electrónico: dramercedesmanresa@gmail.com

una correlación negativa moderada entre la impedancia basal nocturna media y el tiempo de exposición ácida, el número de episodios de reflujo y el tamaño de la hernia de hiato. De los 7 pacientes con tiempo de exposición ácida no concluyente, 5 pacientes (71,4%) tenían una impedancia basal nocturna media < 2292 Ohms y respondieron a dosis doble de inhibidores de bomba de protones. Los dos pacientes restantes, con impedancia basal nocturna media > 2292 Ohms, no tuvieron respuesta a doble dosis de inhibidores de bomba de protones. **Conclusión.** Nuestro estudio refleja un enfoque del mundo real en la evaluación y manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Nuestros hallazgos respaldan el uso de la impedancia basal nocturna media en la práctica clínica como elemento complementario para agregar confianza en la evaluación de la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente cuando el tiempo de exposición ácida es no concluyente.

Palabras claves. Impedancia basal, impedancia basal nocturna media, enfermedad por reflujo gastroesofágico, diagnóstico.

Usefulness of Mean Nocturnal Basal Impedance in Patients with Suspected Non-Erosive Gastroesophageal Reflux Disease Refractory to Proton Pump Inhibitors

Summary

Introduction. When the acid exposure time is inconclusive (4-6%), complementary findings such as the mean nocturnal basal impedance could collaborate in the diagnosis of the presence or absence of gastroesophageal reflux disease. In this study we consider the usefulness of mean nocturnal basal impedance in clinical practice for the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. **Objectives.** Our objectives were to compare mean nocturnal basal impedance in patients with suspected non-erosive reflux disease versus healthy controls and in patients with different levels of acid exposure time, to determine the association between mean nocturnal basal impedance and classical impedance-pH measurements, and explore the added diagnostic value of mean nocturnal basal impedance in the inconclusive area of acid exposure time. **Patients and methods.** We conducted a prospective observational study in a tertiary care center in the Autonomous City of Buenos Aires, Argentina, between January 2017 and December 2018. Consecutive patients older than

18 years referred for typical symptoms of gastroesophageal reflux disease without proton pump inhibitors response were included. Patients older than 18 years of age referred consecutively for extraesophageal symptoms, in whom the presence of gastroesophageal reflux disease was ruled out, were considered the control group. All patients underwent upper digestive video endoscopy, high-resolution esophageal manometry and 24-hour ambulatory pH-impedance measurement, after discontinuing proton pump inhibitors for 4 weeks. **Results.** 59 patients with suspected non-erosive reflux disease refractory to proton pump inhibitors treatment and 17 controls were included. In patients with suspected non-erosive reflux disease, a significant difference was found in mean nocturnal basal impedance between the 3 acid exposure time groups analyzed. There was a moderate negative correlation between mean nocturnal basal impedance and acid exposure time, number of reflux episodes and hiatal hernia size. Of the 7 patients with inconclusive acid exposure time, 5 patients (71.4%) had a mean nocturnal basal impedance < 2292 Ohms and responded to a double dose of proton pump inhibitors. The remaining two patients with moderate negative correlation between > 2292 Ohms did not respond to double-dose proton pump inhibitors. **Conclusion.** Our study reflects a real-world approach to the evaluation and management of gastroesophageal reflux disease. Our findings support the use of mean nocturnal basal impedance in clinical practice as a complementary element to add confidence in the evaluation of the presence of gastroesophageal reflux disease, especially when acid exposure time is inconclusive.

Keywords. Basal impedance, mean nocturnal basal impedance, gastroesophageal reflux disease, diagnosis.

Abreviaturas

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.
 ERE: Enfermedad por reflujo erosiva.
 ERNE: Enfermedad por reflujo no erosiva.
 UEG: Unión esófago-gástrica.
 IB: Impedancia basal.
 IIM: Impedancia intraluminal multicanal.
 IBNM: Impedancia basal nocturna media.
 TEA: Tiempo de exposición ácida.
 IBP: Inhibidores de la bomba de protones.
 VEDA: Video endoscopia digestiva alta.
 MEAR: Manometría esofágica de alta resolución.
 IMC: Índice de masa corporal.

Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define, por consenso, como la presencia de síntomas y/o complicaciones resultantes del reflujo del contenido gástrico en el esófago, la cavidad oral, la laringe y/o los pulmones. Se subdivide en dos fenotipos: la enfermedad por reflujo erosiva (ERE), que presenta soluciones de continuidad en la mucosa esofágica en el examen endoscópico, y la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE).^{1,2}

En occidente la prevalencia de ERGE en la población general se encuentra entre el 10% y el 20%, siendo menor en Asia.³ En un estudio poblacional realizado en Argentina la prevalencia de pirosis y/o regurgitación, con periodicidad al menos semanal, fue del 23%.⁴ El 35% de los pacientes tenía ERE, el 60% ERNE y el 5% esófago de Barrett.⁵

La ERGE es una entidad multifactorial en cuya fisiopatología interactúan el contenido gástrico (ácido, pepsina, sales biliares, enzimas pancreáticas), la barrera antirreflujo de la unión esófago-gástrica (UEG) y mecanismos de defensa y reparación del epitelio esofágico. Cuando la barrera antirreflujo se ve superada con tal frecuencia que los mecanismos de defensa se vuelven insuficientes, el paciente desarrolla ERGE.^{6,7}

Es necesario resaltar la importancia fisiopatológica de los mecanismos de defensa de la mucosa esofágica en la ERGE. El primero de los mismos es preepitelial y consiste en la presencia de una capa de agua que tiene capacidad de buffer. Está fina capa está compuesta principalmente de bicarbonato proveniente de la saliva y de las glándulas de la mucosa. El segundo incluye las proteínas de adhesión epiteliales. Estas impiden la difusión de hidrógeno y el paso de otras sustancias lumbales, como los ácidos biliares y la tripsina. Las proteínas intercelulares están disminuidas tanto en los pacientes con ERNE como en aquellos con ERE. El tercer nivel de defensa es el post epitelial, que incluye la neutralización del hidrógeno por el bicarbonato sanguíneo.⁸

En la actualidad no hay discusión sobre el rol que juega la alteración de la integridad de la mucosa en los pacientes con ERE. Hopwood col. describieron por primera vez a fines de 1970 que los pacientes con esofagitis tienen espacios intercelulares dilatados en el epitelio escamoso esofágico, incluso en las zonas no erosionadas.⁹ Esto se confirmó más de 15 años después, y se describió también en pacientes con ERNE.¹⁰⁻¹² Esta anomalía ultraestructural es fácilmente identificable con microscopía electrónica de transmisión y se considera la característica fisiopatológica más indicativa de ERGE.¹³

En estudios animales, la exposición prolongada del epitelio esofágico al ácido luminal afecta la integridad de

la mucosa, resultando funcionalmente en disminución de la resistencia transepitelial y aumento de la permeabilidad paracelular; y estructuralmente en dilatación de los espacios intercelulares.¹⁴⁻¹⁶ En conjunto, estos resultados indican que los espacios intercelulares dilatados pueden ser un marcador de integridad de la mucosa esofágica alterada en pacientes con ERNE, aunque esta hipótesis no se ha demostrado de manera convincente.¹⁷ Esto se debe, al menos en parte, a la falta de un método sencillo para el estudio de la integridad de la mucosa esofágica, ya que la evaluación de los espacios intercelulares requiere un análisis morfológico sofisticado en las biopsias.¹⁸⁻²⁰

Previamente se ha sugerido que la medición de la diferencia de potencial eléctrico transmucoso esofágico *in vivo* proporciona información útil acerca de la integridad de la mucosa esofágica.²¹ Sin embargo, de acuerdo con la ley de Ohm, la diferencia de potencial no solo refleja la integridad del tejido, ya que también pueden ocurrir variaciones cuando se producen cambios en la secreción. En un estudio experimental realizado en esófago de conejo, la resistencia transepitelial fue un marcador más sensible de daño temprano inducido por ácido, bilis o tripsina que la diferencia de potencial.²² A pesar de que nunca se ha informado la medición de la resistencia esofágica en el hombre, hay evidencia de que la técnica de impedancia intraluminal multicanal (IIM) puede ser una herramienta potencialmente útil. Esta técnica mide cambios en la conductividad a una corriente eléctrica alterna entre anillos metálicos presentes en un catéter. La impedancia eléctrica se expresa en Ohms y es el equivalente a la resistencia a la corriente eléctrica directa. En un órgano tubular vacío como el esófago, los anillos metálicos están en estrecho contacto con la mucosa.²³ Los estudios de simulación muestran que el estado de la mucosa tiene el mayor efecto sobre la línea de base de la impedancia esofágica, lo que sugiere que tiene el potencial para reflejar la integridad o el daño de la mucosa. La impedancia basal (IB) medida por IIM esofágica en el sujeto normal está en el rango de miles de Ohms, mientras que, en el esófago distal de pacientes con esofagitis severa, está en el rango de unos pocos cientos de Ohms.^{24,25} Farre y col. encontraron que la IB esofágica en conejos y en personas sanas disminuía en forma significativa luego de la perfusión con una solución ácida. Observaron también que los pacientes con ERGE tenían niveles de IB más bajos que los voluntarios sanos en el esófago distal.²⁶

Frazzoni y col. encontraron una sensibilidad mayor para la impedancia basal nocturna media (IBNM), en comparación con los parámetros de pH-impedancia convencionales, en los diferentes subgrupos de ERGE.

Con un valor de corte de 2.292 Ohms, la sensibilidad de la IBNM fue del 91% en pacientes con ERE y del 72% en pacientes con ERNE, mientras que la sensibilidad del tiempo de exposición ácida (TEA) esofágica fue del 85% en pacientes con ERE y del 53% en pacientes con ERNE.²⁷

El Consenso de Lyon propone que el TEA se considere normal cuando es < 4% y patológico cuando es > 6%, siendo los valores intermedios entre estos límites (4-6%) no concluyentes. Cuando el TEA es no concluyente, los hallazgos complementarios como la IBNM podrían agregar confianza para definir la presencia o ausencia de ERGE.²⁸

En este estudio nos planteamos cuál es la utilidad de la IBNM en la práctica clínica en el diagnóstico de la ERGE. Nuestros objetivos fueron: comparar la IBNM en pacientes con sospecha de ERNE versus controles sanos y en pacientes con diferentes niveles de TEA; determinar la correlación entre la IBNM y las medidas clásicas de la pHimpedanciometría; y explorar el valor diagnóstico agregado de la IBNM en el área no concluyente del TEA.

Materiales y Métodos

Diseño y población

Llevamos a cabo un estudio observacional prospectivo en un centro de atención terciaria de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, (Sección Neurogastroenterología del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín), entre los meses de enero de 2017 y diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes consecutivos mayores de 18 años referidos por síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitación) sin respuesta a inhibidores de la bomba de protones (IBP), administrados en dosis simple por un mínimo de dos meses.

Se consideró como grupo control a pacientes mayores de 18 años referidos en forma consecutiva por síntomas extraesofágicos de ERGE (disfonía, tos crónica, carraspera, globus faríngeo), en ausencia de síntomas típicos (pirosis y/o regurgitación), con video endoscopia digestiva alta (VEDA) sin esofagitis ni esófago de Barrett y pH-impedanciometría con TEA menor a 4%.

Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico de esclerodermia, síndrome de Sjögren, esofagitis severa (C o D de la Clasificación de Los Ángeles), esófago de Barrett > 1 cm, esofagitis eosinofílica, desórdenes con obstrucción al flujo de salida de la UEG (acalasia, obstrucción funcional de la UEG), desórdenes mayores de la peristalsis (espasmo esofágico distal, esófago hipercontráctil, ausencia de contractilidad), cirugía esófago-gástrica pre-

via, fármacos que puedan influir en la función motora esofágica o en la secreción salival (antidepresivos tricíclicos, opioides, neurolepticos, antihistamínicos, anticolinérgicos, diuréticos, betabloqueantes), pacientes con comorbilidades severas activas (cirrosis hepática, enfermedad oncológica, enfermedades autoinmunes, deterioro cognitivo, enfermedades psiquiátricas), falta de consentimiento para participar del estudio, falta de cumplimiento de los estudios solicitados.

Procedimiento

En la Sección Neurogastroenterología del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas José de San Martín se sigue el siguiente protocolo para el estudio de la ERGE: los pacientes que tienen síntomas típicos de ERGE (pirosis y/o regurgitación) refractarios al tratamiento con IBP y los pacientes que tienen síntomas extraesofágicos (disfonía, tos, carraspera, globus faríngeo) en ausencia de síntomas típicos, se estudian mediante VEDA, manometría esofágica de alta resolución (MEAR) y pH-impedanciometría. Los pacientes con baja probabilidad pretest de tener ERGE (ausencia de esófago de Barrett, ausencia de esofagitis o presencia de esofagitis grados A-B) se estudian mediante pH-impedanciometría, previa suspensión de los IBP. Los pacientes con alta probabilidad pretest (esófago de Barrett o esofagitis grados C-D) se estudian mediante pH-impedanciometría durante el tratamiento con doble dosis de IBP.

Todos los pacientes que participaron de esta investigación siguieron el protocolo de estudio habitual para los pacientes con diagnóstico presuntivo de ERGE detallado anteriormente.

Se confeccionó una historia clínica digital para cada paciente, donde se consignaron las siguientes variables: sexo, edad, ocupación, antecedentes patológicos, antecedentes quirúrgicos, medicación habitual, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), síntomas, duración de los mismos, síntomas nocturnos. Los síntomas evaluados fueron pirosis, regurgitación, dolor torácico, disfagia, *globus* faríngeo, disfonía, tos crónica y carraspera. Todos los individuos participantes completaron un cuestionario de ERGE (GerdQ). A todos los pacientes se les realizó una VEDA, una MEAR (Diversatek) y una pH-impedanciometría ambulatoria de 24 horas (ZepHr - Diversatek), previa suspensión de los IBP por 4 semanas. Durante dicho periodo se permitió la ingesta de antiácidos a demanda para aliviar los síntomas.

Todos los trazados de pH-impedanciometría se analizaron de forma manual. Se excluyeron los horarios de las comidas y las caídas aisladas de pH sin correlación con cambios en la impedancia.

Se consideró el TEA total, definido como el porcentaje de tiempo del estudio en que el esófago distal fue sometido a un pH inferior a 4. Siguiendo las recomendaciones del consenso de Lyon, un TEA mayor a 6% se consideró patológico, menor a 4% fisiológico y entre 4-6% no concluyente.²⁸

Se calculó la impedancia basal en los canales distales 5 y 6, localizados a 5 cm y 3 cm del esfínter esofágico inferior respectivamente. Se utilizó el método descrito por Martiniucci y col., el cual implica medir y promediar los valores de impedancia basal de tres períodos nocturnos estables, de 10 minutos cada uno.²⁹ Se utilizó el punto de corte propuesto por el trabajo de Frazzoni y col. de 2292 Ohms.²⁷

En los pacientes con TEA no concluyente se evaluó la presencia de respuesta al tratamiento con doble dosis de IBP, administrados durante 2 meses. La respuesta se definió como al menos un 50% de mejoría en los síntomas típicos de ERGE, utilizando el cuestionario validado GerdQ y una escala analógica visual.

Análisis estadístico

Se comparó la IBNM de los pacientes con TEA menor de 4%, entre 4-6% y mayor de 6%. Se calcularon las correlaciones de Spearman entre IBNM y TEA, número de episodios de reflujo y tamaño de hernia hiatal medida por VEDA. Se realizó una regresión lineal ajustada por confundidores para analizar la relación entre el TEA y la IBNM. En el grupo con TEA entre 4 y 6%, se calculó la proporción de pacientes con IBNM < 2292 Ohms y se describió la respuesta al tratamiento con doble dosis de IBP.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del

Hospital de Clínicas José de San Martín. Se llevó a cabo cumpliendo con los principios de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última versión. Se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los individuos que participaron en el estudio.

Resultados

Se incluyeron 59 pacientes con sospecha de ERNE refractaria al tratamiento con IBP y 17 controles (83% mujeres, media de edad 56 ± 13) (Tabla 1). Con respecto a las características demográficas de los dos grupos de estudio, el análisis de sexo, edad e IMC no mostró diferencias significativas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la IBNM de los pacientes con sospecha de ERNE frente a los controles (Gráficos 1a y 1b). En los pacientes consospecha de ERNE se encontró una diferencia significativa en la IBNM entre los 3 grupos de TEA analizados (< 4%, 4-6% y > 6%) (Tabla 2, Gráficos 2a y 2b). Hubo una correlación negativa moderada entre la IBNM y el TEA ($p = 0,000$, $\rho = -0,45$), número de episodios de reflujo ($p = 0,003$, $\rho = -0,38$) y tamaño de la hernia de hiato ($p = 0,0001$, $\rho = -0,48$). En el modelo de regresión lineal se observó una disminución media de 56 Ohms en la IBNM (IC95% -91,69- -21,65; $p = 0,002$) por cada punto de aumento del TEA, ajustado por sexo, edad, IMC y hernia de hiato (Gráfico 3). De los 7 pacientes con TEA no concluyente, 5 pacientes (71,4%) tenían una IBNM < 2292 Ohms y respondieron a dosis doble de IBP. Los dos pacientes restantes con MNBI > 2292 Ohms no tuvieron respuesta a doble dosis de IBP y requirieron moduladores del dolor para el control de los síntomas.

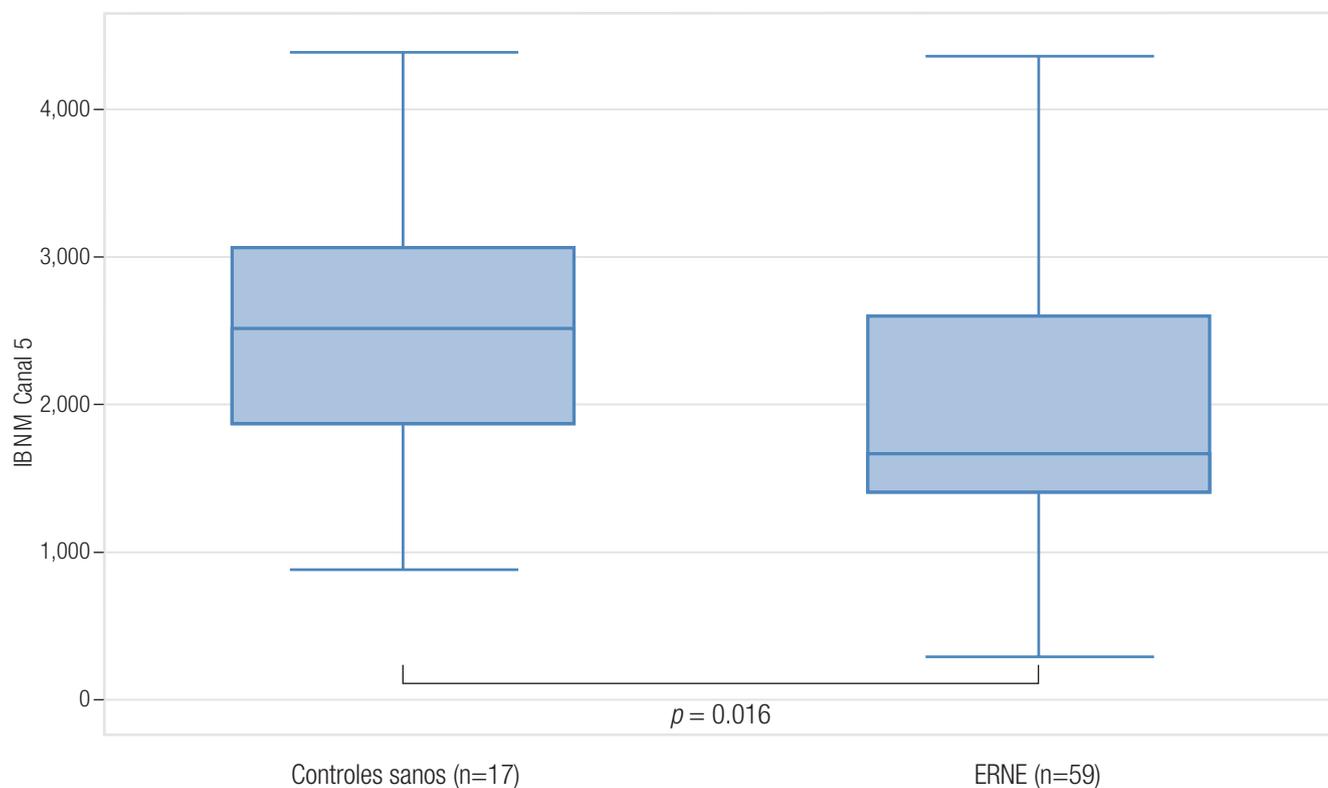
Tabla 1. Características demográficas de pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva versus controles sanos

	Total (n=76)	ERNE (n=59)	Controles (n=17)	Valor de p
Edad (media +/- SD)	56 +/- 13	56 +/- 13	54 +/- 16	0,50*
Sexo femenino (%)	63 (82,9)	15 (88,2)	48 (81,4)	0,40^
IMC (media +/- SD)	26,2 +/- 4,9	26,6 +/- 4,95	25,1 +/- 4,5	0,29*
GerdQ (IQR)	9 (6-11)	10 (8-12)	6 (6-7)	0,000~
Hernia hiatal (%)	18 (23,7)	18 (30,5)	0 (0)	0,005^
UEG tipo I (%)	51 (68)	39 (67,2)	12 (70,6)	0,44^
UEG tipo II (%)	16 (21,3)	11 (19)	5 (29,4)	
UEG tipo III (%)	8 (10,7)	8 (13,8)	0 (0)	

	Total (n=76)	ERNE (n=59)	Controles (n=17)	Valor de p
EEl (mmHg) (IQR)	19,3 (12-26,5)	20 (12-28)	18 (12-25)	0,46~
Motilidad esofágica inefectiva (%)	19 (25,3)	11 (19)	8 (47,1)	0,025^
TEA (%) (IQR)	4,2 (0,6-8,8)	6,6 (1,8-10,6)	0,5 (0,2-1,5)	0,000~
Episodios de reflujo totales (IQR)	46,5 (33,5-69)	54 (42-73)	32 (19-47)	0,0006~
IBNM canal 5 (Ohms) (media +/- SD)	2085,6 +/- 950,3	1945 +/- 914,5	2570,3 +/- 938,1	0,016*
IBNM canal 6 (Ohms) (media +/- SD)	1955,7 +/- 1013,9	1786,8 +/- 983,8	2541,9 +/- 916,9	0,006*

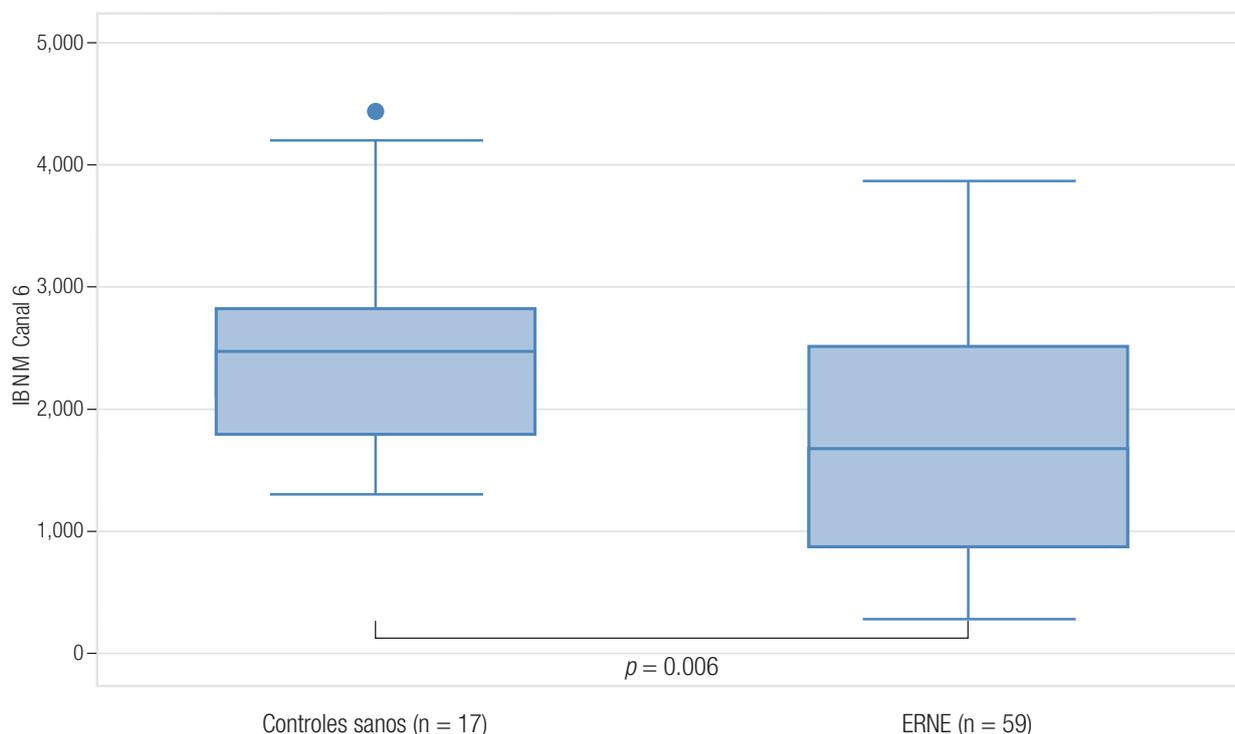
*: T-test; ^: X2; ~: Wilcoxon; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva; SD: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; IQR: rango intercuartil; UEG: unión esófago-gástrica; EEl: esfínter esofágico inferior; TEA: tiempo de exposición ácida; IBNM: impedancia basal nocturna media.

Gráfico 1a. Impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva versus controles sanos - Canal 5 de impedancia



IBNM: impedancia basal nocturna media; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva.

Gráfico 1b. Impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo no erosiva versus controles sanos - Canal 6 de impedancia



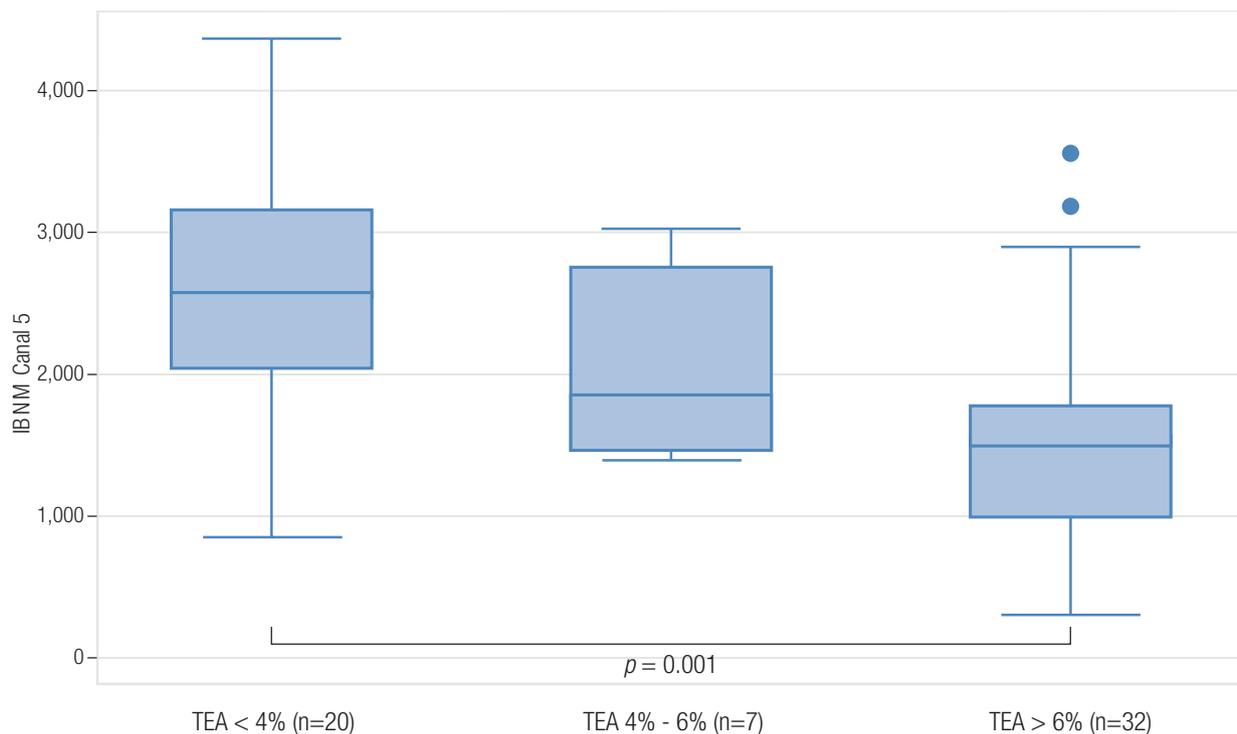
IBNM: impedancia basal nocturna media; ERNE: enfermedad por reflujo no erosiva.

Tabla 2. Características demográficas de pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida (normal, no concluyente y patológico)

	TEA < 4% (n=20 / 33,9%)	TEA 4-6% (n=7 / 11,9%)	TEA > 6% (n=32 / 54,2%)	Valor de p
Edad (años) (IQR)	54 (41-62,5)	56 (50-65)	62,5 (48-66,5)	0,32*
Sexo femenino (%)	17 (85)	7 (100)	24 (75)	0,36^
IMC (IQR)	23,8 (22,2-26,7)	24 (22,4-28,9)	26,4 (24,1-30,1)	0,30*
Hernia hiatal (%)	3 (15)	1 (14,3)	14 (43,8)	0,06^
Episodios de reflujo totales (IQR)	43,5 (20-65)	43 (42-54)	66 (51,5-78)	0,002*
IBNM canal 5 (Ohms) (IQR)	2577,8 (2050-3152,1)	1860,9 (1453-2768,9)	1497 (990,6-1776)	0,001*
IBNM canal 6 (Ohms) (IQR)	2598,3 (1739,4-3402,3)	1527,3 (887,2-2174,3)	1292,2 (752-1818,3)	0,0002*
IBNM < 2292 Ohms (%)	7 (35)	5 (71,4)	25 (78,1)	0,006^

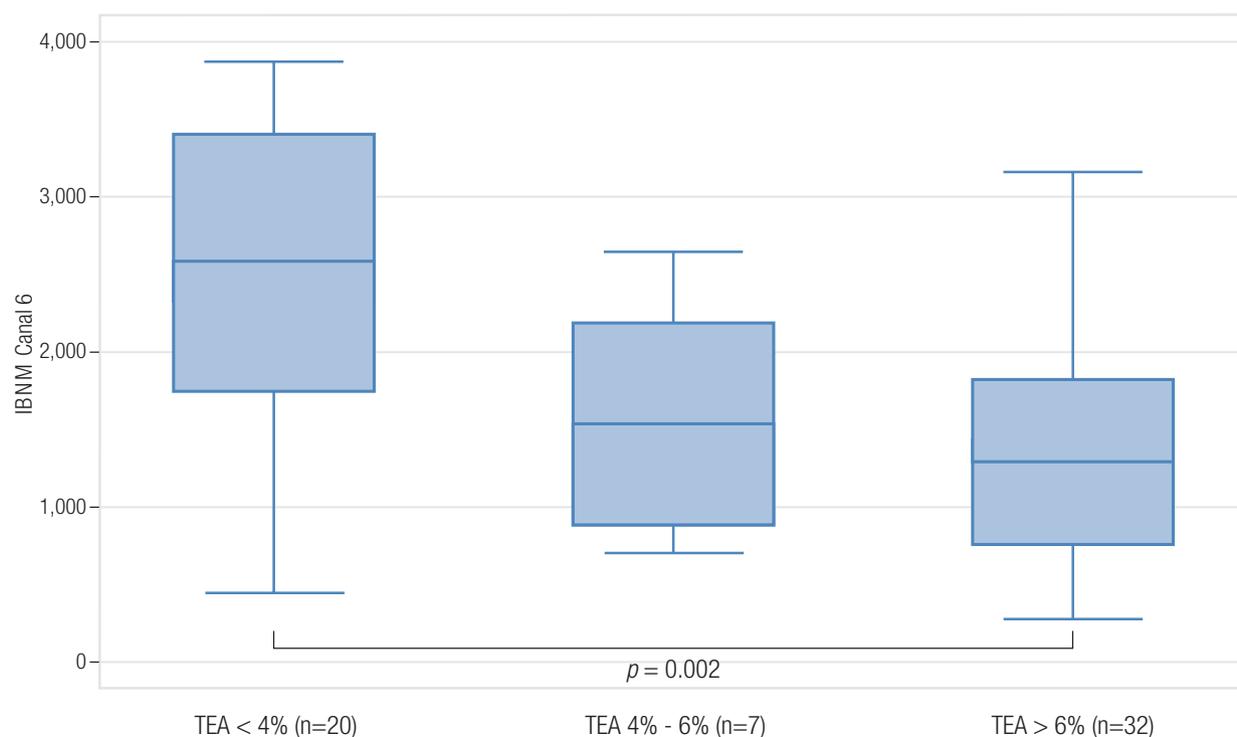
*: Kruskal Wallis; ^: Fisher exact test; TEA: tiempo de exposición ácida; IQR: rango intercuartil; IMC: índice de masa corporal; IBNM: impedancia basal nocturna media.

Gráfico 2a. Impedancia basal nocturna media en pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida (normal, no concluyente y patológico) - Canal 5 de impedancia

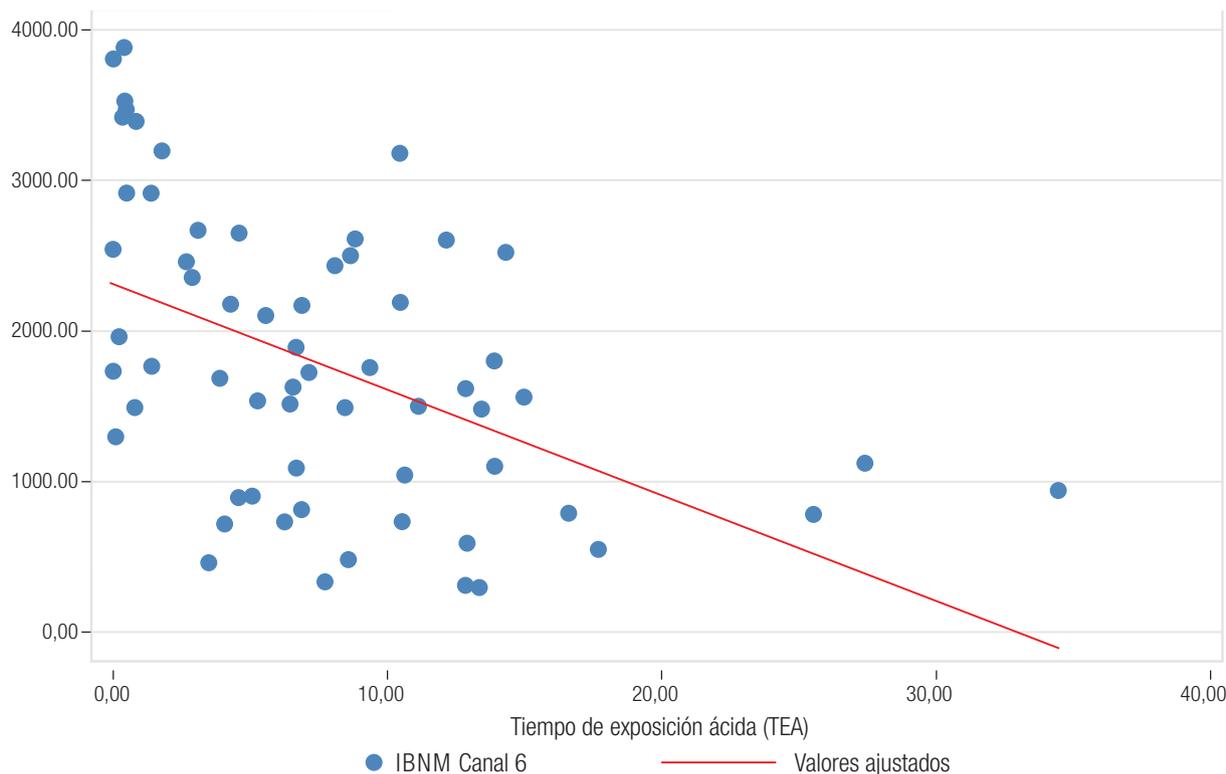


IBNM: impedancia basal nocturna media; TEA: tiempo de exposición ácida.

Gráfico 2b. Impedancia basal nocturna media en pacientes con diferentes niveles de tiempo de exposición ácida (normal, no concluyente y patológico) - Canal 6 de impedancia



IBNM: impedancia basal nocturna media; TEA: tiempo de exposición ácida.

Gráfico 3a. Correlación entre impedancia basal nocturna media y tiempo de exposición ácida

IBNM: impedancia basal nocturna media.

Discusión

En este estudio, que recolectó información de pacientes con sospecha de ERNE, la IBNM fue diferente en las tres categorías de TEA analizadas. En línea con los estudios realizados anteriormente, se evidenció una correlación negativa entre la IBNM y el TEA. Estos hallazgos están de acuerdo con los datos publicados previamente, que muestran la utilidad de la IBNM para identificar a los verdaderos pacientes con ERGE.^{27, 30-31}

La mayoría de los pacientes dentro del área no concluyente del TEA (71%) tenían una IBNM baja, de forma similar a lo observado en el estudio de Rengarajan *et al.* (91%). A su vez, los pacientes con TEA no concluyente que tenían IBNM baja respondieron a la administración de doble dosis de IBP, a diferencia de los que tenían IBNM normal. Ambos hallazgos apoyan la idea de que estos pacientes, ubicados en el área no concluyente del TEA, se encuentran más cerca de la ERGE que del reflujo gastroesofágico fisiológico. Siguiendo la misma línea, en el estudio mencionado del grupo de Rengarajan, la respuesta a la terapia antirreflujo de los pacientes con TEA no concluyente e IBNM baja fue similar a la observada en

los pacientes con TEA patológico (73% vs 76% respectivamente; $p = 0,725$).³⁰

Como se mencionó en la sección procedimiento, en este estudio se utilizó el punto de corte de IBNM propuesto en el trabajo de Frazzoni y col., de 2292 Ohms. Este umbral se basa en un análisis de curva ROC que permite diferenciar a los pacientes con ERGE de los sujetos sanos.²⁷ Sifrim y col. propusieron un punto de corte inferior, de 1500 Ohms. A diferencia del anterior, este umbral representa el percentil 5 de los valores obtenidos en sujetos sanos. Recientemente se identificaron diferencias en los valores de IBNM según el equipamiento utilizado y la región estudiada.³² Es necesario considerar ambos factores a la hora de definir un punto de corte para este parámetro de la impedanciometría y al comparar los resultados de diferentes trabajos. En este estudio, al igual que en el de Frazzoni y col. realizado en Italia, utilizamos un equipo de Sandhill Scientific - Diversatek. Los resultados de este estudio podrían cambiar si la IBNM normal fuera diferente entre Italia y Argentina. En el estudio de Sifrim y col. no se encontraron diferencias significativas en la IBNM de los países occidentales (incluyendo Italia)

con respecto a América del Sur (incluyendo Argentina). El percentil 5 de la IBNM en el canal distal, situado a 3 cm del EEI, fue de 1347 Ohms para los países occidentales y de 1287 Ohms para América del Sur. En cambio, se observaron valores de IBNM superiores en los países asiáticos (1806 Ohms, $p < 0,0001$). Las diferencias regionales en los valores de IBNM podrían deberse a mecanismos genéticos involucrados en la ultraestructura microscópica de la mucosa esofágica.^{27, 32}

Nuestra cohorte de estudio incluyó un tamaño de muestra pequeño recolectado en un único centro. Otra posible limitación de este trabajo es que los controles seleccionados no son sujetos sanos de la población general sino pacientes con síntomas extraesofágicos que fueron derivados para evaluar la presencia de ERGE. Dichos pacientes no tenían síntomas típicos (pirosis o regurgitación) y se descartó la presencia de ERGE a través de los estudios complementarios realizados (VEDA, MEAR y pH-impedanciometría) por lo que fueron considerados como controles sin ERGE.

Una de las fortalezas de este estudio es haber suspendido los IBP 4 semanas antes de realizar el monitoreo ambulatorio de reflujo. Se sabe que los IBP mejoran la integridad de la mucosa esofágica, medida de forma indirecta a través de la IBNM. Sin embargo, no se ha establecido cuál es el tiempo necesario para que el deterioro de la integridad de la mucosa recurra después de la retirada de los IBP. El grupo de Frazzoni postula que el área bajo la curva de la IBNM de su estudio (0,876 - IC 95%: 0,833-0,918) puede haberse visto afectada negativamente por el período de lavado de IBP adoptado de 2 semanas.²⁷ Nuestro grupo decidió adoptar un periodo de lavado de IBP de 4 semanas, a fin de evitar la eventual modificación de los valores de IBNM por el uso reciente de estos fármacos.

Conclusión

Nuestro estudio refleja un enfoque del mundo real en la evaluación y manejo de la ERGE. Nuestros hallazgos respaldan el uso de la IBNM en la práctica clínica como elemento complementario para agregar confianza acerca de la presencia de ERGE, especialmente cuando el TEA es no concluyente.

Se necesitan más estudios que comprometan a los pacientes ubicados en el área no concluyente del TEA a fin de evaluar si es necesario bajar el punto de corte de 6% sugerido por el consenso de Lyon para el diagnóstico de ERGE.

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, los gráficos y las tablas presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes.

Financiamiento. Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación con este artículo.

Aviso de derechos de autor



© 2022 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: Manresa M, Uehara T, Hashimoto H y col. Utilidad de la impedancia basal nocturna media en pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva refractaria a inhibidores de la bomba de protones. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022; 52(3):356-366. <https://doi.org/10.52787/agl.v52i3.238>

Referencias

1. Vakili N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, and the Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol 2006;101:1900-1920.
2. Katz P, Gerson L, Vela M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Am J Gastroenterol 2013;108:308-328.
3. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut 2005;54:710-717.
4. Chiocca JC, Olmos JA, Salis GB, Soifer LO, Higa R, Marcolongo M. Prevalence, clinical spectrum and atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux in Argentina: a nationwide population-based study. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:331-342.
5. Olmos JA, Ramos RI, Argonz J, Lozzi RD, Higa R, Gadea O, Perretta CJ, Caro LE, Cerisoli CL, Landoni NA, Salis G. Spectrum of endoscopic findings in patients with symptoms related to gastro-oesophageal reflux disease (GERD) in Argentina. Nationwide epidemiological study. Gastroenterology 2009;136:A489-A490.
6. Boeckxstaens G, El-Serag H, Smout A, Kahrilas P. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 2014;63:1185-1193.
7. A Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. Gastroenterology 2005;128:771-778.

8. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:783-799.
9. Hopwood D, Milne G, Logan KR. Electron microscopic changes in human oesophageal epithelium in oesophagitis. *J Pathol* 1979;129:161-167.
10. Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-1205.
11. Caviglia R, Ribolsi M, Gentile M, Rabitti C, Emerenziani S, Guarino MP, Petitti T, Cicala M. Dilated intercellular spaces and acid reflux at the distal and proximal oesophagus in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:629-636.
12. Neumann H, Mönkemüller K, Fry LC, Dombrowski F, Kuester D, Beyer M, Malfertheiner P. Intercellular space volume is mainly increased in the basal layer of esophageal squamous epithelium in patients with GERD. *Dig Dis Sci* 2011;56:1404-1411.
13. Tobey NA, Carson JL, Alkief RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200-5.
14. Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 1981;68:286-93.
15. Carney CN, Orlando RC, Powell DW, Dotson MM. Morphologic alterations in early acid-induced epithelial injury of the rabbit esophagus. *Lab Invest* 1981;45:198-208.
16. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13-22.
17. Carlsson R, Fandriks L, Jonsson C, Lundell L, Orlando RC. Is the esophageal squamous epithelial barrier function impaired in patients with gastroesophageal reflux disease? *Scand J Gastroenterol* 1999;34:454-8.
18. Farre R, Fornari F, Blondeau K, Vieth M, De Vos R, Bisschops R. Acid and weakly acidic solutions impair mucosal integrity of distal exposed and proximal non-exposed human oesophagus. *Gut* 2010;59:164-9.
19. Villanacci V, Grigolato PG, Cestari R, *et al.* Dilated intercellular spaces as markers of reflux disease: histology, semiquantitative score and morphometry upon light microscopy. *Digestion* 2001;64:1-8.
20. Van Malenstein H, Farre R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1021-8.
21. Scarpignato C, Micali B, Galmiche JP. Transmucosal potential difference as an index of esophageal mucosal integrity. *Digestion* 1995;56:51-60.
22. Kidder GW III, Lillemo KD, Harmon JW, Maydonovitch CL, Bunte RM, Johnson LF. Evaluation of in vivo measurement of transesophageal electrical resistance as an indicator or early experimental esophageal mucosal injury. *J Lab Clin Med* 1983;102:477-86.
23. Van Wijk MP, Sifrim D, Rommel N, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. Characterization of intraluminal impedance patterns associated with gas reflux in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:825-e55.
24. Al-Zaben A, Chandrasekar V. Effect of esophagus status and catheter configuration on multiple intraluminal impedance measurements. *Physiol Means* 2005;26:229-38.
25. Sifrim D, Zhang X, Emerenziani S, *et al.* Patients with severe esophagitis and Barrett's esophagus have a distinctive low intraluminal impedance. A screening test? *Gut* 2004;53 (Suppl VI): A111. Ref Type: Abstract.
26. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M, Mertens V, Pauwels A, Silny J, Jimenez M, Tack J, Sifrim D. Evaluation of esophageal mucosal integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-892.
27. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, *et al.* Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:40-46.
28. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJP *et al.* Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018 Jul;67(7):1351-1362.
29. Martinucci I, de Bortoli N, Savarino E, Piaggi P, Bellini M, Antonelli A *et al.* Esophageal baseline impedance levels in patients with pathophysiological characteristics of functional heartburn. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Apr;26(4):546-55.
30. Rengarajan A, Savarino E, Della Coletta M, Ghisa M, Patel A *et al.* Mean Nocturnal Baseline Impedance Correlates With Symptom Outcome When Acid Exposure Time Is Inconclusive on Esophageal Reflux Monitoring. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;18(3):589-595.
31. Ribolsi M, Frazzoni M, Marabotto E, De Carlo G, Ziola S, Maniero D *et al.* Novel impedance-pH parameters are associated with proton pump inhibitor response in patients with inconclusive diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease according to Lyon Consensus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(4):412-418.
32. Sifrim D, Roman S, Savarino E, *et al.* Normal values and regional differences in oesophageal impedance-pH metrics: a consensus analysis of impedance-pH studies from around the world. *Gut* 2020;0:1-9.