DOI: http://dx.doi.org/10.22516/25007440.287

Eficacia diagnóstica de la impedancia basal nocturna media, un nuevo parámetro para el estudio de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Diagnostic efficacy of mean nocturnal basal impedance, a new parameter for the study of gastroesophageal reflux disease

Luis Fernando Pineda O., MD,[1] Pablo Galindo M., MD,[2] Bernardo A. Borráez Segura, MD,[3] Angela Guio, RN, Msc,[4] Oscar Angarita Santos, MD,[5] Víctor Arbeláez, MD,[6] Lubin F. Arévalo, MD.[7]

[1] Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Epidemiología. Presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología. Profesor servicio de motilidad gastrointestinal, Universidad Nacional de Colombia. Director Científico, Instituto Gut Médica. Bogotá D.C., Colombia.
[2] Especialista en Medicina Interna. Fellow de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Universidad del Rosario. Bogotá D.C., Colombia.
[3] Especialista en Cirugía. Fellow en Cirugía Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C., Colombia.
[4] Enfermera jefe. Magíster en Administración en Salud. Coordinadora de Educación e Investigaciones, Instituto Gut Médica. Bogotá D.C., Colombia.
[5] Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Universidad Nacional de Colombia. Hospital Universitario Méderi. Servicio de Gastroenterología y Endosonografía, Instituto Gut Médica. Bogotá D.C., Colombia.
[6] Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología. Profesor de posgrado, Universidad Nacional de Colombia. Servicio de Gastroenterología y Endosonografía, Instituto Gut Médica. Bogotá D.C., Colombia.
[7] Especialista en Medicina Interna, Gastroenterología. Profesor asistente de Medicina en el departamento de Gastroenterología y Hepatología, Baylor College of Medicine. Director del Servicio de Motilidad Gastrointestinal, Baylor Medical Center. Houston Texas, EE. UU.

Trabajo Ganador del Premio Nacional de Investigación en gastroentreología Jácome Valderrama ACADI 2017

Fecha recibido: 05-04-18
Fecha aceptado: 24-05-18

Resumen

Introducción y objetivos: el análisis de la impedancia basal nocturna media (IBNM) se ha propuesto para incrementar la precisión diagnóstica de enfermedad por reflujo erosiva (ERGE). Nuestro objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de esta prueba en un grupo de pacientes con ERGE conocida. **Materiales y métodos:** incluimos 123 individuos (58 con ERGE y 65 controles sanos) a quienes se les realizó pH-impedanciometría (pH-IMM) consecutiva entre enero de 2015 y junio de 2017. Todos los pacientes tenían endoscopia tomada en los 6 meses previos. El tiempo de exposición ácida (TEA) anormal (>4,2%) y la presencia de pirosis y/o regurgitación en los 6 meses previos fueron los criterios para el diagnóstico de ERGE. Se encontraron 58 pacientes con ERGE, 24 con enfermedad por reflujo erosiva (ERE) y 34 con enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE). Los 65 restantes fueron controles sanos (CS) asintomáticos con EGD y pH-IMM normales. Todos los trazos de pH-IMM se reanalizaron para medir la IBNM por un segundo observador que desconocía los datos previos. El análisis estadístico incluyó pruebas múltiples de Bonferroni para comparar los grupos; regresión lineal para variables continuas; y análisis de curva ROC para buscar valor IBNM con mayor rendimiento. Para los diferentes parámetros de precisión diagnóstica se utilizó el punto de corte de la IBNM. Se usó significancia estadística con valor de p <0,01 e intervalos de confianza de 95% (IC 95%) para todos los cálculos. **Resultados:** los pacientes con ERE y ERNE presentaron valores de IBNM significativamente más bajos que el grupo control (p <0,01). Se observó una correlación negativa entre los valores de la IBNM y TEA (r = 0,59; p = <0,001), y también entre la IBNM y número de eventos de reflujo (r = 0,37; p = <0,001). En el análisis de curva ROC, el área bajo la curva de la IBNM fue de 0,941 (*IC 95%:* 0,894-0,987) y el punto de corte con mayor eficiencia 1102 ohms (sensibilidad 98,5%; especificidad 84,5%). Usando este valor (<1,102), la IBNM tuvo una sensibilidad para detectar ERGE de 91% (ERNE 86% y ERE 100%) y una especificidad de 98%. **Conclusión:** la IBNM tiene alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la ERGE. Adicionar esta prueba al análisis convencional de la pH-impedancia y a los métodos actuales de estudio de la ERGE puede mejorar significativamente nuestra capacidad para diagnosticar la enfermedad.

Palabras clave

ROC AUC, impedancia esofágica basal, monitorización de pH-impedanciometría, acidez, ERGE.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo erosiva (ERGE) es una condición que se desarrolla cuando el contenido gástrico causa en el esófago síntomas con suficiente intensidad para afectar la calidad de vida o lesiones estructurales (1). La definición de la enfermedad se basa en los síntomas y/o hallazgos de esofagogastroduodenoscopia (EGD); sin embargo, la gran mayoría de los pacientes tiene EGD normal. En pacientes no estudiados, el diagnóstico de ERGE se puede presumir en aquellos sintomáticos que responden a IBP. Sin embargo, este enfoque tiene importantes limitaciones, ya que muchos

© 2018 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

Abstract

Introduction and Objectives: Analysis of nocturnal basal impedance (IBNM) has been proposed as a way to increase accuracy of GERD diagnosis. Our objective was to evaluate the diagnostic performance of this test in a group of patients known to have GERD. **Materials and methods:** We included 123 individuals: 58 with GERD and 65 healthy controls. They underwent consecutive pH-impedance monitoring between January 2015 and June 2017. All had undergone endoscopy in the 6 months prior to testing. Criteria used for diagnosis of GERD were abnormal acid exposure time (AET > 4.2%), pyrosis and/or regurgitation in the previous 6 months. We found 58 patients with GERD of whom 24 had erosive reflux disease (ERE) and 34 had non-erosive reflux disease (NERD). The remaining 65 were asymptomatic healthy controls with normal endoscopic results and pH impedance monitoring. A second observer who did not know the previous data measurements analyzed all pH impedance monitoring traces for IBMN. Statistical analysis included multiple Bonferroni tests for comparison between groups, linear regression for continuous variables, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis to find high performance IBNM values. The IBNM cutoff point was used for diagnostic precision parameters. Statistical significance was set at $p < 0.01$, and 95% confidence intervals were used for all calculations. **Results:** IBNM measures were significantly lower for patients with ERE and NERD than for the control group ($p < 0.01$). A negative correlation was observed between IBNM and acid exposure time values ($r = 0.59$, $p = <0.001$) and also between IBNM and number of reflux events ($r = 0.37$, $p = <0.001$). ROC curve analysis found that the area under the curve for IBNM was 0.941 (95% CI: 0.894-0.987), and the cutoff point with the highest efficiency was 1,102 ohms (sensitivity 98.5%, specificity 84.5%). Using this value (<1.102), the IBNM had a sensitivity for detecting GERD of 91% (NERD 86% and ERE 100%) and a specificity of 98%. **Conclusion:** IBNM has high sensitivity and specificity for diagnosis of GERD. Addition of this test to conventional pH-impedance analysis and current methods for studying GERD can significantly improve our ability to diagnose this disease.

Keywords

ROC AUC, esophageal baseline impedance, pH impedance monitoring, heartburn, GERD.

individuos sin ERGE pueden responder a estos medicamentos por efecto placebo o por tener otras enfermedades, como dispepsia o esofagitis eosinofílica; y algunos otros con ERGE demostrada pueden fallar o tener una respuesta clínica parcial e insatisfactoria (2-4). Cuando los síntomas persisten, a pesar de la terapia con inhibidor de bomba de protones (IBP), el diagnóstico puede estar en duda, y una evaluación objetiva está indicada (4).

Actualmente, la pH impedancia se considera como la prueba de reflujo directo más completa; sin embargo, esta prueba no es totalmente objetiva. Su eficiencia depende de muchos factores que son potenciales fuentes de error, como la precisión con la que el paciente registra los síntomas durante la monitorización, la habilidad en la edición manual por parte de los médicos y la variabilidad en el día a día en la percepción de los síntomas y en el tiempo de exposición ácida (TEA) (5). Por todo lo anterior, la precisión diagnóstica de la pH-impedanciometría basada solo en el TEA y la asociación de síntomas (medida por probabilidad de asociación de síntomas [SAP] e índice de síntomas [SI]) dista mucho de ser ideal.

La impedancia basal nocturna media (IBNM), un nuevo parámetro propuesto para el diagnóstico, se ha reportado en algunos estudios como un predictor apropiado de la ERGE. Sus valores son significativamente más bajos en pacientes con ERGE que en sujetos controles sin la enfermedad. Esta nueva medida aparece como un parámetro potencialmente útil y de fácil aplicación para el diagnóstico de ERGE, pero aún faltan estudios que la validen. A la fecha, los estudios publicados a nivel mundial con este nuevo parámetro son muy escasos, y en Colombia son inexistentes (6-11).

Con base en estas premisas desarrollamos un estudio analítico tendiente a determinar la efectividad diagnóstica de esta prueba en la detección de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El objetivo principal de este estudio es establecer el rendimiento diagnóstico de la IBNM en un grupo de pacientes con ERGE conocida en un centro ambulatorio de referencia para estudios de fisiología y motilidad gastrointestinal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para el estudio se consideraron todos los pacientes a quienes en forma consecutiva se les realizó un estudio de pH-impedanciometría ambulatorio entre enero de 2015 y junio de 2017 para investigar síntomas de ERGE. Todos aceptaron el procedimiento y firmaron un consentimiento informado para su realización. Los exámenes se efectuaron en un centro ambulatorio de referencia con reconocida experiencia, que cuenta con un laboratorio de fisiología

gastrointestinal de alta tecnología. La unidad de análisis la constituye los estudios de pH-impedanciometría realizados durante este período.

Criterios de inclusión

Edad mayor de 18 años; presencia de síntomas cardinales de ERGE (pirosis y/o regurgitación) al menos 2 veces por semana durante los 6 meses previos; endoscopia digestiva superior realizada durante los 6 meses previos; ausencia de consumo de IBP en las 4 semanas previas.

Criterios de exclusión

Datos clínicos incompletos; remisión al estudio de monitorización para investigar síntomas extraesofágicos; síndrome de Sjögren; escleroderma; cirugía esofágica o gástrica; consumo de IBP en las 4 semanas previas; trastornos motores esofágicos mayores (acalasia, *jackhammer*, espasmo esofágico distal, peristalsis ausente) y antecedentes de cáncer esofágico o gástrico.

En todos los pacientes también se registraron variables sociodemográficas, como edad, género, índice de masa corporal (IMC), estrato socioeconómico, ocupación y procedencia. Todos los datos fueron suministrados por los pacientes en forma consecutiva antes de la realización de la pH-impedanciometría esofágica. Los datos se recolectaron por dos de los investigadores, y se guardaron por separado, respetando la privacidad y confidencialidad (eliminando la información de identificación del paciente de los formatos). Toda la información se registró en una base de recolección de datos diseñada para tal fin. La numeración de los casos tuvo orden cronológico, desde el más cercano a la fecha de inicio del período de realización de la pH-impedanciometría.

Estudios de pH-impedanciometría esofágica

En todos los casos se realizó localización manométrica del esfínter esofágico inferior antes de la inserción transnasal del catéter de monitorización. El catéter permitió monitorizar los cambios en la impedancia intraluminal a los 3, 5, 7, 9, 15 y 17 cm, y los de pH con un sensor a los 5 cm por encima del borde superior del esfínter esofágico inferior definido manométricamente. Para el análisis de los trazos se utilizó un *software* específico para esta clase de exámenes (BioView Analysis, Sandhill Scientific, Inc., Highland Ranch, CO). Todos los trazos se analizaron en forma manual por un solo observador experto. El análisis se hizo en ventanas de 2 minutos, utilizando la herramienta de zoom a necesidad. Los índices sintomáticos solo se examinaron para los síntomas esofágicos (pirosis, regurgitación) si estos se presentaban dentro de una ventana de 5 minutos luego de un evento de reflujo. El análisis de los datos se efectuó para episodios de reflujo líquido y mixto (líquido gas) para ácido (nadir de pH <4) y no ácido (nadir de pH >4). Se calculó el porcentaje de TEA, número de eventos de reflujo y porcentaje de exposición de bolo. Los índices sintomáticos SAP y SI se consideraron positivos si eran mayores de >95% y 50%, respectivamente.

Medición de la impedancia basal nocturna media

El análisis de la IBNM se efectuó por un segundo observador que desconocía los datos previos de cada paciente. La IBNM se evaluó en el canal de impedancia más distal durante la noche, en posición supina. Se seleccionaron 3 períodos de 10 minutos (alrededor de la 1:00 a.m., 2:00 a.m. y 3:00 a.m.) (**Figura 1**). El promedio basal de cada período se computó con ayuda del *software*. Se evitaron las ventanas de tiempo que contenían degluciones, reflujo o caída del pH. El promedio de las 3 mediciones se calculó manualmente, y el resultado se tomó como el valor de la IBNM.

Grupos clínicos del estudio

Todos los sujetos que tuvieron un TEA > 4,2 en la pH-impedancia y síntomas esofágicos cardinales se consideraron como el grupo de pacientes con ERGE. De acuerdo con los hallazgos endoscópicos, estos pacientes se subdividieron en dos grupos: enfermedad por reflujo erosiva (ERGE) y enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE). Los índices sintomáticos no se tuvieron en cuenta para considerar el diagnóstico de ERGE, solo el TEA anormal. Los controles sanos se tomaron de un grupo de pacientes remitidos a nuestro centro que tuvieran ausencia de síntomas esofágicos y gastrointestinales, endoscopia y pH-impedanciometría normales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los grupos se utilizaron diferentes herramientas estadísticas, dependiendo la necesidad y el tipo de variable. Las diferencias entre los grupos ERGE, enfermedad por reflujo erosiva (ERE), ERNE y controles sanos se analizaron a través de pruebas múltiples (*pairwise*) con corrección de Bonferroni (con una significancia de p <0,05). Se construyeron regresiones lineales simples entre IBNM y TEA, así como también entre IBNM y el número de eventos de reflujo, con el fin de determinar la relación entre estas variables a través del coeficiente de correlación.

Para encontrar el punto de corte en donde mejor se diferenciaban los grupos de ERGE y control se construyó una curva ROC, y a través del área bajo la curva se midió la efectividad del punto de corte de la IBNM para diferenciarlos. El valor de este punto de corte se usó para calcular sensibili-

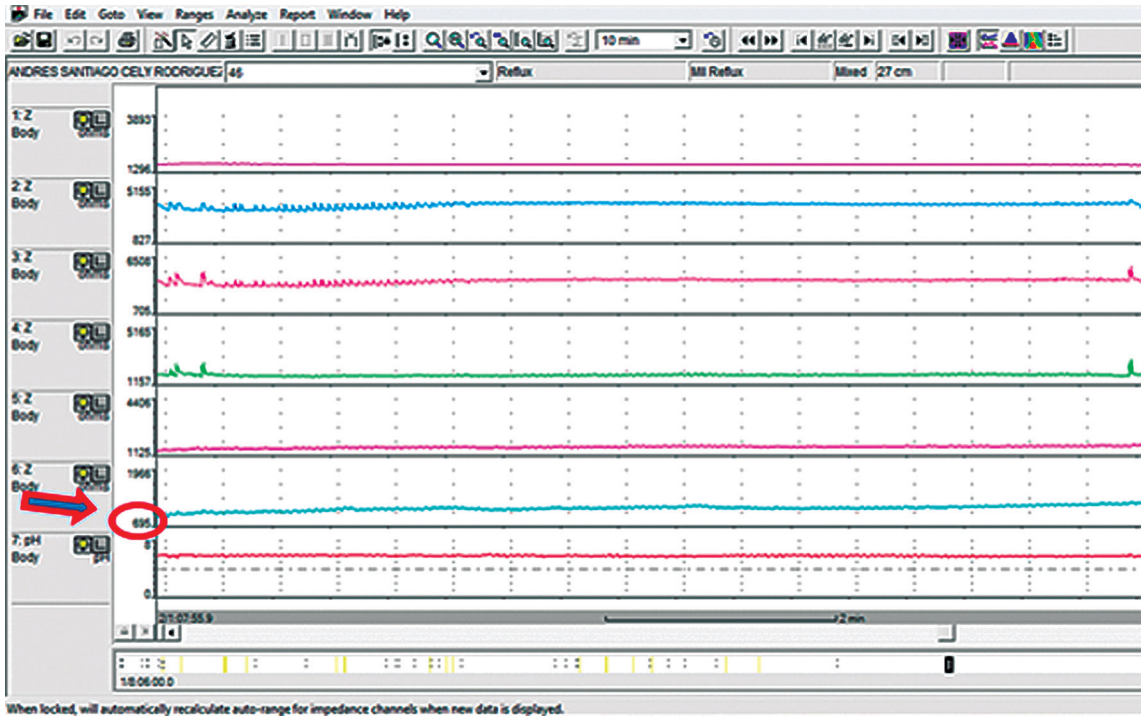

Figura 1. Trazo de pH-impedanciometría en una ventana de 10 minutos tomada a las 2 a.m. El círculo y la flecha roja señalan el valor de impedancia medido en el esófago distal que calcula la impedancia basal.

dad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y precisión para los grupos de estudio. Para cada una de estas medidas se calcularon intervalos de confianza de 95%.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio corresponde a una revisión o reanálisis de los trazos de pH-impedancia tomados en forma consecutiva en pacientes con sospecha diagnóstica de ERGE enviados a nuestra unidad de fisiología para la realización de este examen. En los estudios de rutina se recolectaron todas las variables clínicas, demográficas y de parámetros fisiológicos usados para el estudio. Los pacientes a los que se les realizó el examen tenían una indicación clara para el mismo y firmaron un consentimiento informado para su realización, según la normatividad vigente. No se utilizó ningún dato de identificación o localización de los pacientes, de modo que se garantizó el anonimato, privacidad y confidencialidad. A cada uno de los pacientes elegibles y sus correspondientes resultados de estudios se le generó un número único de identificación para alimentar la base de datos, todo lo cual fue salvaguardado bajo la responsabilidad del coordinador de investigaciones de la institución. La información anónima consolidada se compartió de manera segura y confidencial solo con el equipo de investigadores y colaboradores del estudio.

Según la normatividad colombiana (Resolución 8430 de 1993, Artículo 11), esta investigación se podría clasificar en la categoría Sin riesgo, y adicionalmente, según lo establecido en el parágrafo primero de dicho artículo, para esta categoría de investigaciones el Comité de Ética de la institución investigadora podrá dispensar al investigador de la obtención del consentimiento informado.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas

123 individuos se incluyeron en el estudio, los cuales se subdividieron en 3 grupos: ERE 24 pacientes (4 esofagitis grado C/D, 8 grado B/D y 12 grado A/D de la clasificación de Los Ángeles); ERNE 34; y 65 controles sanos. Las características basales de estos individuos se presentan en la **Tabla 1**. Los pacientes del grupo ERE (10 hombres, 14 mujeres, edad promedio 56 ± 14 años), los del grupo ERNE (9 hombres, 25 mujeres, edad promedio 54 ± 11 años) y los del grupo control (16 hombres, 49 mujeres, edad promedio 52 ± 12 años) no tuvieron diferencias significativas con

Tabla 1. Características demográficas y datos de pH-impedanciometría de pacientes con ERE, ERNE y controles sanos

Variable	ERE n = 24	ERNE n = 34	Control n = 65	Comparación por pares, valor P		
				ERE vs. ERNE	ERE vs. control	ERNE vs. control
Género masculino (n) (%)	10 (42)	9 (27)	16 (25)	ns	ns	ns
Edad promedio, años (DE)	56 (14)	54 (11)	52 (12)	ns	ns	ns
IMC promedio (DE)	25 (6)	26 (4)	24 (4)	ns	ns	ns
Hernia hiatal (%)	13 (54)	6 (18)	11 (17)	0,0253	0,0035	ns
% TEA promedio (DE)	8,7(3,4)	7,5 (4,8)	0,7 (0,9)	ns	<0,001	<0,001
Eventos de reflujo, promedio (DE)	73 (53)	73 (33)	41 (28)	ns	<0,001	<0,001
IBNM (ohms) (DE)	614 (230)	924 (507)	1888 (602)	ns	<0,001	<0,001

DE: desviación estándar; ERE: enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva; ERNE: enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva; IBNM: impedancia basal nocturna media; IMC: índice de masa corporal; ns: diferencia estadística no significativa; TEA: tiempo de exposición ácida en esófago.

respecto a edad, género e IMC (p = ns [no significativa] para todas las comparaciones entre los grupos). La prevalencia de hernia hiatal fue mayor en los pacientes con ERE (54%) que en ERNE (18%) y en grupo control (17%) (p <0,05 entre ERE y los dos grupos restantes), pero no fue diferente entre ERNE y el grupo control (p = ns).

Tiempo de exposición ácida y eventos de reflujo evaluados por impedanciometría

El estudio de monitorización ambulatoria de pH-impedancia fue bien tolerado por los pacientes, y no se presentó ninguna falla técnica o dificultad para el análisis de los datos. El porcentaje de TEA no fue diferente entre los grupos ERE y ERNE (8,7 ± 3,4 y 7,5 ± 4,8, respectivamente; p = ns), pero sí entre el grupo control y los dos anteriores (p <0,001). El número de eventos totales de reflujo mostró una tendencia similar, entre ERE y ERNE no hay diferencias (73 ± 53 y 73 ± 33, respectivamente; p = ns), pero estos dos grupos sí mostraron un número significativamente mayor que el grupo control (41 ± 28, p <0,001 *vs.* ERE *vs.* ERNE).

Análisis de la impedancia basal nocturna media

En los 3 grupos se realizó análisis de la IBNM según el protocolo descrito en la sección de métodos. Los valores de IBNM fueron más bajos en el grupo ERE (614 ± 230) que en el grupo ERNE (924 ± 50) y el grupo control (1888 ± 602). La diferencia de estos valores no es significativa entre los grupos ERGE y ERNE (p = ns), pero sí entre el grupo control y los dos primeros (p <0001) (**Tabla 1** y **Figura 2**). Se encontró una correlación lineal negativa entre la IBNM y el TEA (r = 0,59; p <0,001) (**Figura 3**). Esta correlación negativa también se observó entre la IBNM y el número total de eventos de reflujo (r =0,37; p <0,001) (**Figura 4**).

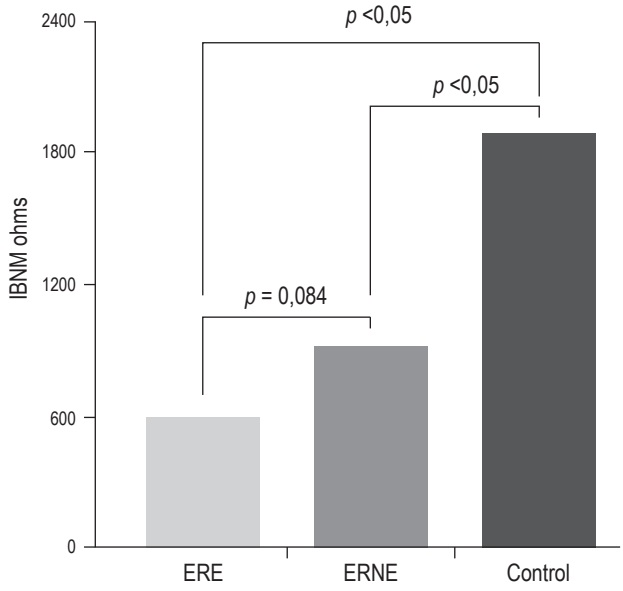

Figura 2. Valores de impedancia basal nocturna media (IBNM) en pacientes con enfermedad por reflujo erosiva (ERE), enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE) y grupo control.

Con respecto a la capacidad total para diagnosticar ERGE, de acuerdo con el análisis ROC el área bajo la curva (ABC) fue 0,941 (*IC 95%:* 0,894-0,987) para la IBNM; el mejor valor para maximizar la sumatoria de sensibilidad y especificidad fue 1102 ohms (sensibilidad 98,5%; especificidad 84,5%), y este se usó como el punto de corte para evaluar la predicción de la ERGE con base en el tiempo de exposición normal o anormal de ácido (**Figura 5**).

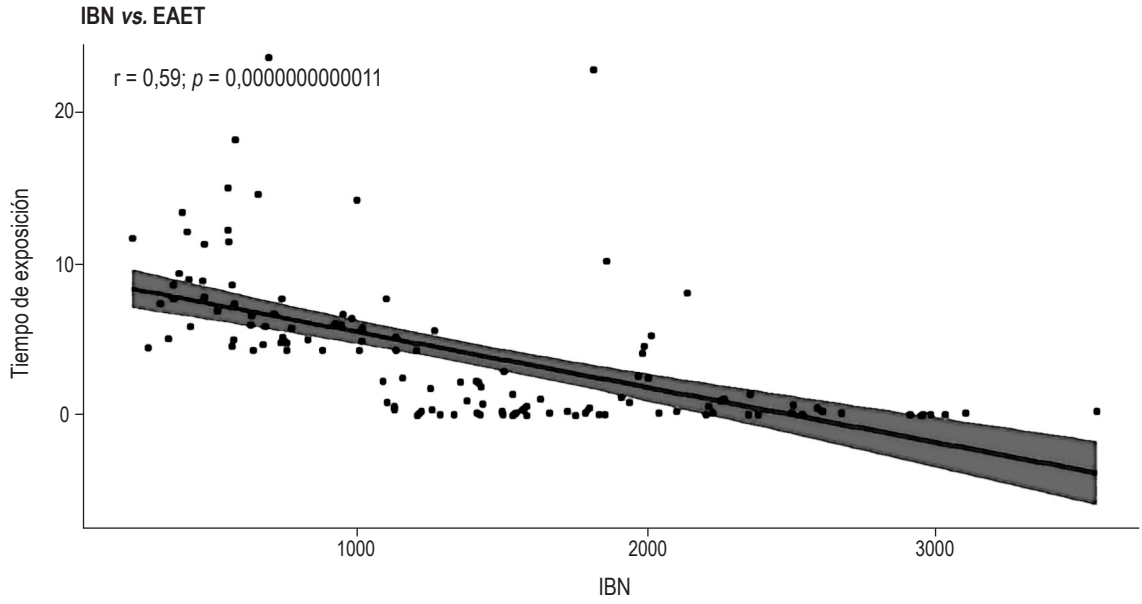

Figura 3. Correlación lineal (negativa) entre TEA e IBNM. El área sombreada corresponde al IC 95% de la línea de regresión.

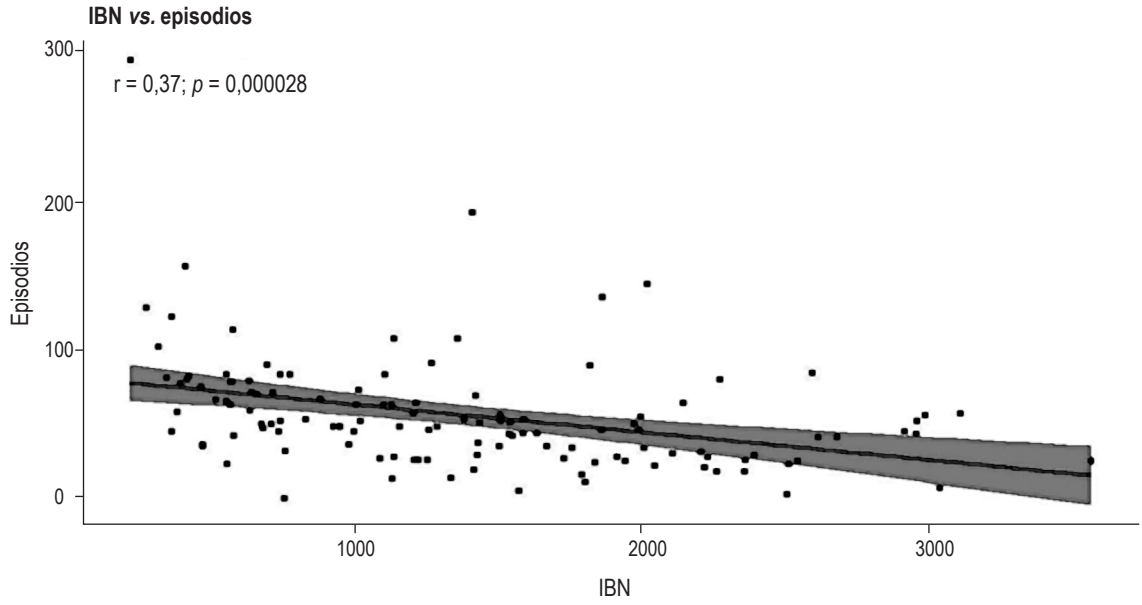

Figura 4. Correlación lineal (negativa) entre número de episodios de reflujo e impedancia basal nocturna. El área sombreada corresponde al IC 95% de la línea de regresión.

Rendimiento diagnóstico de la impedancia basal nocturna media en los subgrupos de pacientes con ERGE

El punto de corte de la IBNM (1102 ohms) mostró alta sensibilidad y especificidad en los pacientes con ERGE (ERE y ERNE), los diferentes parámetros de exactitud diagnóstica de esta prueba se presentan en la **Tabla 2**. La sensibilidad de la IBNM para detectar ERE fue mayor que para ERNE (96% y 86%, respectivamente), y la especificidad fue igual para ambos grupos (98%). Con el fin de evaluar la capacidad de detección de la IBNM de los pacientes con ERGE se realizó lo mismo en todos los grupos de pacientes con TEA

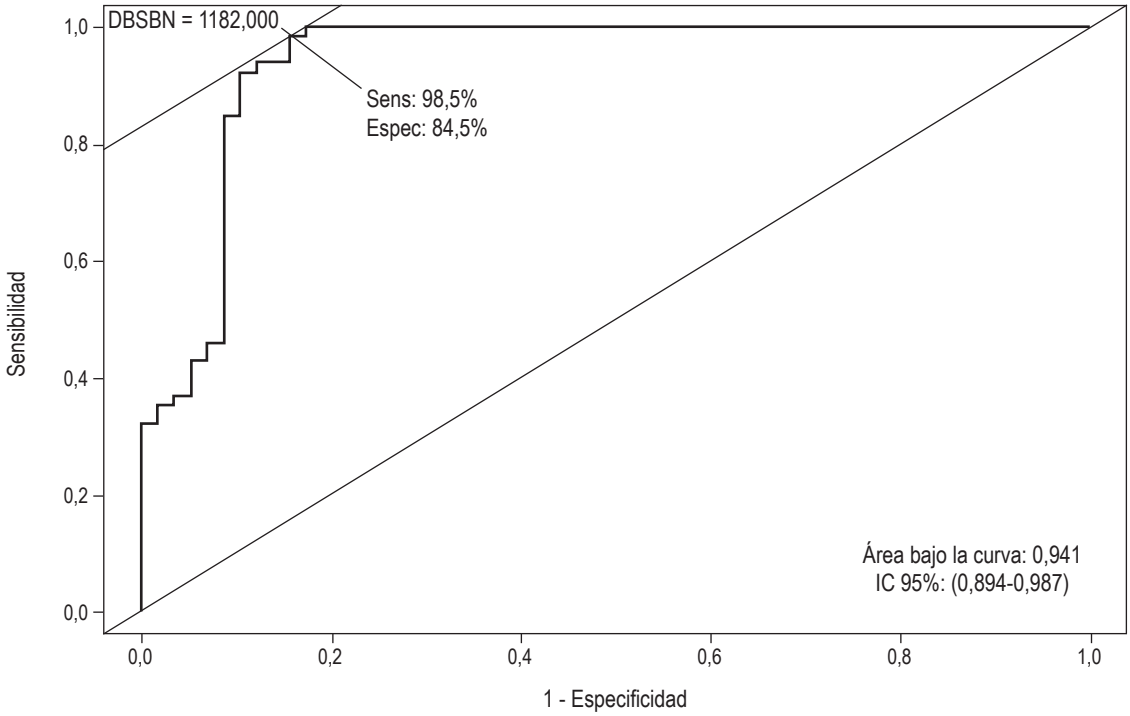

Figura 5. Curva ROC para los valores de la IBNN, el área bajo la curva (ABC) fue 0,941 (*IC 95%:* 0,894-0,987). El valor con mayor sensibilidad y especificidad fue 1102 ohms (sensibilidad 98,5%, especificidad 84,5%).

elevada (ERGE + ERNE). La prueba IBNM demostró ser altamente sensible y específica para la detección de todos los pacientes con ERGE (91% y 98%, respectivamente).

Los valores de la IBNM como prueba diagnóstica en los diferentes grupos estudiados se presentan en la **Tabla 2** con sus respectivos intervalos de confianza. Ninguno de los pacientes del grupo control tuvo un valor IBNM por debajo de 1102 ohms, demostrando así que el esófago sano y la baja exposición ácida al epitelio se relacionan con niveles elevados de impedancia eléctrica de la mucosa. Por otro lado, ninguno de los pacientes con ERE y solo 5 de los 34 con ERNE (14%) tuvieron valores normales de IBNM. En conclusión, todas las mediciones demuestran consistentemente que los valores bajos de IBNM son más prevalentes en pacientes con exposición anormal de ácido y/o esofagitis erosiva.

DISCUSIÓN

En el presente estudio revisamos el trazo de la pH-impedancia de 58 pacientes con ERGE probado. Todos tenían síntomas cardinales de reflujo (pirosis y/o regurgitación), suficientemente molestos para buscar atención médica, y exposición anormal de ácido. Además, todos ellos estaban libres del consumo de IBP en las 4 semanas previas al exa-

Tabla 2. Valores de los diferentes parámetros de diagnóstico de la IBNM en pacientes con ERGE

	n	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)	Precisión (IC 95%)
ERE	24	1,0 (0,86-1,00)	0,98 (0,92-1,00)	0,96 (0,80-1,00)	1,00 (0,94-1,00)	0,98 (0,93-0,99)
ERNE	34	0,86 (0,68-0,96)	0,98 (0,92-1,00)	0,96 (0,80-1,00)	0,94 (0,86-0,98)	0,94 (0,88-0,98)
ERGE (ERD + NERD)	58	0,91 (0,79-0,97)	0,98 (0,92-1,00)	0,98 (0,89-1,00)	0,93 (0,84-0,98)	0,94 (0,89-0,98)

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; ERE: enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva; ERNE: enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva; IC: intervalo de confianza; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

men para garantizar ausencia total del bloqueo del ácido. Un nuevo parámetro (la impedancia basal nocturna media) se valoró para determinar su capacidad de predicción de ERGE, y demostró que sus niveles fueron significativamente más bajos en ERE y en ERNE que en 65 controles sanos, confirmando su alta correlación fisiopatológica con la integridad de la mucosa esofágica. Mediante el análisis ROC se definió un valor de IBNM anormal <1102 ohms. Adoptando tal punto de corte, la sensibilidad y especificidad de esta prueba fue considerablemente alta y consistente para poder identificar los dos fenotipos de ERGE: ERE y ERNE.

La monitorización con pH-impedancia es la prueba más usada para diagnosticar ERNE en pacientes con síntomas de reflujo y endoscopia negativa que fallan total o parcialmente a la terapia con IBP (4, 5). Este examen tiene muchos atributos para ser considerado como la mejor prueba diagnóstica. Este cuantifica el número total de los eventos de reflujo; determina la composición del material refluido, bien sea aire, gas o mixto; mide el aclaramiento esofágico y el tiempo de exposición del bolo; determina el nivel proximal que alcanza el bolo retrógrado; clasifica el pH del material refluido en ácido, débilmente ácido y débilmente alcalino; y finalmente, permite establecer si existe una asociación entre estos eventos y los síntomas referidos por el paciente a través de los índices sintomáticos (4).

A pesar de todas estas ventajas, la pH-impedancia está lejos de ser un examen ideal, los pacientes presentan variabilidad día a día en el número total de eventos de reflujo y el tiempo de exposición ácida, por lo que el resultado puede ser negativo en un día con poca anormalidad fisiopatológica. Por otro lado, la confiabilidad de los índices sintomáticos (IS y SAP) dependen directamente de la habilidad del paciente para registrarlos con exactitud durante la monitorización. Otras razones que afectan el rendimiento diagnóstico incluyen que los eventos de pH-impedancia no pueden ser confiablemente detectados en pacientes con baja impedancia basal intraluminal y que el análisis automatizado no es confiable y no reemplaza la edición manual del estudio. Finalmente, existe una amplia variabilidad interobservadora en los médicos que editan e interpretan los datos del examen, todo esto hace que la sensibilidad de la pH-impedancia esofágica bajo los parámetros convencionales dependa mucho de las condiciones individuales de cada paciente, de la estandarización del examen en los diferentes centros y de la experiencia de quien la interpreta (12, 13).

En consecuencia, la evaluación del daño de la integridad de la mucosa asociada con la exposición ácida puede ser un marcador subrogado de la evaluación de la ERGE que no es afectada por estas limitaciones (6, 7, 8, 9, 10 11). La alteración de la integridad mucosa ocurre a través de los espacios intercelulares dilatados que son líquidos ricos en electrólitos, un buen conductor de la corriente eléctrica, lo cual produce una baja señal de impedancia (14, 15). Además, la exposición de ácido *in vivo* lleva a una disminución transepitelial de la impedancia eléctrica en sujetos control y en pacientes con ERNE (6). Esta alteración de la integridad mucosa, evaluada a través del incremento de la conductancia iónica, es el fundamento para tomar la medición de la impedancia intraluminal como marcador de injuria mucosa (16). Estudios observacionales han demostrado una baja impedancia intraluminal en pacientes con esofagitis y con ERNE.

En una serie de 35 pacientes con ERGE y 17 con pirosis funcional se encontró que los de ERGE tenían niveles más bajos de impedancia medida durante 30 minutos en la noche comparado con los de pirosis funcional. Además, las biopsias esofágicas demostraron una asociación inversa entre los espacios intracelulares y la impedancia basal en esófago distal, sugiriendo una correlación fisiopatológica entre estos dos fenómenos. En este estudio se halló que el punto de corte para la impedancia de 2100 ohms identificó los pacientes con ERGE con valores positivo y negativo del 75% (6). Interesantemente, pacientes con esófago hipersensible también han demostrado tener valores significativamente más bajos de impedancia basal que controles sanos con similar tiempo de exposición ácida (5).

Otro estudio de 48 pacientes con ERGE encontró que la impedancia basal media se elevó de 886 a 1372 ohms después de la administración de IBP, lo que indica que la reducción de los factores de agresión epitelial no solo disminuye la inflamación, sino que también restablecen los niveles de impedancia basal (8). En un estudio de cohorte de 30 pacientes con pirosis, la impedancia basal fue significativamente más baja en los que respondieron a IBP que en aquellos que no lo hicieron (9). Otro estudio similar halló que una impedancia basal de 2446 ohms tuvo valores predictivos positivo y negativo de 82% y 96%, respectivamente, para identificar pacientes con pirosis que responden a IBP (10).

Finalmente, en un estudio muy reciente con 289 pacientes con ERGE, la IBNM identificó los pacientes con ERE con alto nivel de sensibilidad y especificidad (100% y 91%, respectivamente), así como también pacientes con ERNE pH positivo (99% y 86%) y ERNE pH negativo (77% y 56%). Este estudio tomó como base para el diagnóstico los pacientes con síntomas de ERGE que hubieran respondido a tratamiento con IBP, y con este parámetro el punto de corte para la IBNM fue de 2292 ohms (11). Los resultados de estos estudios indican que la impedancia basal se correlaciona con alteraciones de la integridad mucosa; puede discriminar ERNE y esófago hipersensible de pirosis funcional y puede servir como predictor de respuesta IBP en pacientes con ERGE.

En el presente estudio se definieron los pacientes con ERGE como aquellos que tuvieran una TEA anormal (>4,2%), y con base en la endoscopia se dividieron en ERE y

ERGE por análisis ROC. Nosotros definimos el valor punto de corte de la IBNM que mejor separa los pacientes con ERGE de los controles sanos con alta precisión diagnóstica.

De acuerdo con el análisis ROC, el mayor nivel de ABC para discriminar ERGE de pacientes sanos se consiguió con 1102 ohms. Para evitar que los IBP pudieran afectar negativamente el rendimiento del ABC solo incluíamos pacientes que estuvieran libres de estos medicamentos en las 4 semanas previas. Nuestro punto de corte de la IBNM es más bajo que el reportado en estudios mencionados anteriormente (9, 11). Probablemente se debe a que en estos estudios la selección de pacientes sanos y enfermos se estableció con base en la respuesta sintomática a IBP y, en consecuencia, algunos pacientes sanos pueden ser incluidos como enfermos, y también a que formas más leves de ERGE, como esófago hipersensible, pueden incluirse en esta categoría. En nuestro estudio solo admitimos pacientes que tuvieran valores elevados de TEA, con o sin esofagitis, lo cual garantiza que todos los pacientes con ERGE son verdaderos positivos. Por esta misma razón, es posible que la la muestra de nuestro estudio tenga una mayor severidad de la enfermedad.

Encontramos que la IBNM está inversamente relacionada con el TEA y con el número total de eventos de reflujo, dos parámetros conocidos de la fisiopatología de la ERGE, sugiriendo que la alteración de la IBNM es una consecuencia directa del daño de la integridad de la mucosa. Los niveles más bajos de IBNM se encontraron en los pacientes con ERE, lo cual es concordante con el hecho que, a mayor daño epitelial, mayor es el impacto en la reducción de la impedancia basal, también se sugiere que este marcador podría ser restablecido con el uso de IBP.

En nuestra serie solo 5 de 58 pacientes con ERGE (8,6%) tuvieron valores IBNM normales (>1102 ohms), lo que corresponde a una sensibilidad del 91%. Todos estos pacientes pertenecían al grupo de ERNE. En contraste, todos los pacientes con ERE tuvieron IBNM anormal (<1102 ohms), destacando el hecho que este parámetro está directamente relacionado con la magnitud del daño epitelial. Por otro lado, solo 1 (1,5%) de los controles sanos tuvo valor anormal de IBNM, confiriéndole una alta especificidad a la prueba (98%). Esto significa que la IBNM tiene una gran capacidad para descartar la ERGE cuando los valores son normales en un paciente determinado.

A diferencia del análisis y la edición convencional de la pH-impedancia que puede tomar en promedio 30 minutos, el cálculo de la IBNM es fácil, solo toma unos pocos minutos y no es dependiente del operador, ya que solo se promedia el valor de la impedancia basal distal en 3 períodos separados de 10 minutos. Nuestro estudio no permite concluir que este nuevo parámetro sustituye al examen completo de la pH-impedanciometría, pero sí que es un criterio adicional que puede apoyar o rechazar el diagnóstico cuando los resultados son limítrofes o la interpretación errónea.

Debido a la alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, creemos que en pacientes con alta sospecha clínica de ERGE y parámetros convencionales de pH-impedanciometría normales, pero valores anormales de IBNM, el diagnóstico de ERGE no puede ser descartado. La utilidad de este nuevo parámetro para predecir la respuesta a intervenciones quirúrgicas o endoscópicas antirreflujo en pacientes con ERGE refractario o en aquellos no respondedores a IBP es un punto que deberá investigarse en estudios prospectivos en el futuro.

En conclusión, la IBNM mejora el rendimiento diagnóstico de la monitorización convencional de pH-impedanciometría esofágica en ERGE. Este parámetro no es afectado por las limitaciones conocidas de la pH-impedancia, ya que es un indicador confiable de la integridad mucosa. Adicionar la medición de la IBNM a los criterios convencionales del estudio de impedancia puede mejorar significativamente nuestra capacidad para diagnosticar ERGE.

REFERENCIAS

1. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. Am J Gastroenterol. 2006;101(8):1900-20. doi: https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.
2. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. Ann Intern Med. 2004;140(7):518-27. doi: https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011.
3. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(2):110-7. doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.019.
4. Katz PO, Gerson L, Vela M. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013;108:308-28. doi: https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444.
5. Ravi K, Katzka DA. Esophageal impedance monitoring: clinical pearls and pitfalls. Am J Gastroenterol. 2016;111(9):1245-56. doi: https://doi.org/10.1038/ajg.2016.256.
6. 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;13(6):1075-81. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.033.
7. Hemmink GJ, Álvarez Herrero L, Bogte A, Bredenoord AJ, Bergman JJ, Smout AJ, et al. Esophageal motility and impedance characteristics in patients with Barrett's esophagus

before and after radiofrequency ablation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013;25:1024-32. doi: https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32836283dc.
8. Kessing BF, Bredenoord AJ, Weijenborg PW, Hemmink GJ, Loots CM, Smout AJ. Esophageal acid exposure decreases intraluminal baseline impedance levels. Am J Gastroenterol. 2011;106:2093-7. doi: https://doi.org/10.1038/ajg.2011.276.
9. 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;26:546-55. doi: https://doi.org/10.1111/nmo.12299.
10. de Bortoli N, Martinucci I, Savarino E, Tutuian R, Frazzoni M, et al. Association between baseline impedance values and response proton pump inhibitors in patients with heartburn. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1082-8. doi: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.11.035.
11. Frazzoni M, Savarino E. 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;14:40-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.026.
12. Smits MJ, Loots CM, van Wijk MP, Bredenoord AJ, Benninga MA, Smout AJ. An expert panel-based study on recognition of gastro-esophageal reflux in difficult esophageal pH-impedance tracings. Neurogastroenterol Motil. 2015;27(5):637-45. doi: https://doi.org/10.1111/nmo.12536.
13. Loots CM, van Wijk MP, Blondeau K, Dalby K, Peeters L, Rosen R, et al. Interobserver and intraobserver variability in pH-impedance analysis between 10 experts and automated analysis. J Pediatr. 2012;160(3):441-6. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.017.
14. Tobey NA, Argote CM, Vanegas XC, Barlow W, Orlando RC. Electrical parameters and ion species for active transport in human esophageal stratified squamous epithelium and Barrett's specialized columnar epithelium. Am J Physio Gastrointest Liver Physiol. 2007;293:70. doi: https://doi.org/10.1152/ajpgi.00047.2007.
15. Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. Curr Gastroenterol Rep. 2009;11:190-4. doi: 10.1007/s11894-009-0030-6.
16. Woodland P, Lee C, Duraisamy Y, Farré R, Dettmar P, Sifrim D. Assessment and protection of esophageal mucosal integrity in patients with heartburn without esophagitis. Am J Gastroenterol. 2013;108:535-43. doi: https://doi.org/10.1038/ajg.2012.469.