

El uso de impedanciometría intraluminal esofágica multicanal en reflujo gastroesofágico patológico y relación con sintomatología respiratoria asociada a pH no ácido o levemente ácido en población pediátrica y adulta

Estudio piloto

- Dra. Cinthya Yannet Arzola González¹
- Dra. María de los Ángeles Estrella González Camid²
- Dra. María Teresa Sánchez Ávila³
- Dr. Carlos A. Cuello García⁴
- Dr. Luis Morales Garza⁵

Resumen

• *Objetivo*

Determinar qué porcentaje de los eventos de reflujo detectados mediante pHmetría e impedancia esofágica intraluminal múltiple combinada corresponden a reflujo ácido o reflujo no ácido, respectivamente, así como determinar si existe concordancia entre ambas pruebas. Los objetivos secundarios son el análisis demográfico de la muestra, y la determinación del índice de síntomas y correlación con sintomatología respiratoria. El diseño de este estudio es analítico.

• *Pacientes y métodos*

Revisión de pacientes admitidos para evaluación de sintomatología atribuida a reflujo gastroesofágico. Se realizó pHmetría con impedanciometría intraluminal multicanal durante un periodo de 18 a 24 horas. Se determinaron el índice de síntomas, índice de sensibilidad de síntomas e índice de correlación con sintomatología. Ambas pruebas diagnósticas se evaluaron para su concordancia mediante el gráfico de Bland-Altman como causantes de los síntomas.

• *Resultados*

Se incluyeron 8 pacientes en edad adulta y pediátrica. Ambas pruebas mostraron una correlación buena. En 2, de los 8 pacientes, no existió correlación aceptable entre el pH ácido y pH no ácido como causante de los síntomas. Existió correlación de la sintomatología referida por los pacientes y reflujo gastroesofágico, ya sea ácido o no ácido. De los pacientes estudiados por sintomatología respiratoria previa y que refirieron tos durante el estudio, se encontró relación con eventos de reflujo ácido, levemente ácido y/o no ácido.

• *Conclusión*

Fue posible asociar la sintomatología de los pacientes con reflujo gastroesofágico ácido o no ácido mediante la determinación del índice de síntomas e índice de correlación de síntomas.

Introducción

El reflujo gastroesofágico patológico es uno de los diagnósticos más frecuentes realizados en la consulta de pediatría, el cual se ha incrementado en los últimos años debido a una sospecha temprana con diagnosis oportunas, mejores técnicas, y con el reconocimiento de factores de riesgo de algunos pacientes asociados a patologías subyacentes.

¹ Residente del primer año de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

² Gastroenterología/Pediatría. Profesora de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

³ Gastroenterología y Posgrado en Motilidad Medicina Interna. Profesora de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

⁴ Investigador clínico y Profesor de Pediatría de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

⁵ Gastroenterólogo. Profesor de Pregrado y Posgrado de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

Se estima que cerca del 70 % de los recién nacidos sanos y lactantes tienen episodios de regurgitaciones que se consideran fisiológicos, el 95 % de estos casos se resuelven por completo hacia los 12 a 14 meses de edad.¹

Existe un grupo de niños que presentan sintomatología muy discreta y variada que puede ir desde rechazo al alimento, anorexia, dolor abdominal, vómito o regurgitaciones, así como tos o pirosis dependiendo del grupo etario.

Cabe resaltar que no todo niño con reflujo gastroesofágico manifestará la enfermedad, esta última es definida como síntomas de reflujo que son problemáticos en el niño o en el adolescente, y no solamente preocupantes para la persona que los cuida.²

La incidencia de la enfermedad varía de acuerdo a la región involucrada. Se ha reportado que en el Reino Unido la incidencia estimada en niños de 2 a 19 años es de 0.47 a 0.77 por cada 1,000 personas de los géneros masculino y femenino, respectivamente. En Estados Unidos, la incidencia es de 0.9 por cada 1,000 personas en niños menores de 5 años.³

En lo que respecta a México, se realizó una revisión sistemática en el año 2006 que incluyó el análisis de 48 artículos publicados sobre este tema de los años de 1995 a 2005, solamente el 13 % de estos artículos estuvieron enfocados a la población pediátrica; la mayor parte de ellos fueron publicaciones nacionales, solamente dos eran de revistas extranjeras y correspondieron en un 33 % a evidencia tipo III –que pertenece a consensos, guías clínicas, paneles de expertos–; sin embargo, no existe un estudio en México que determine la incidencia de estas patologías en nuestra población pediátrica, pese a ser uno de los retos más frecuentes a los que se enfrenta el médico en la consulta ambulatoria o en los distintos hospitales.^{4,5,6}

Existen grupos de pacientes que tienen mayor riesgo de reflujo gastroesofágico patológico, como pacientes con Síndrome Down,^{7,8} parálisis cerebral infantil,^{9,10} distrofias musculares, obesidad, antecedente de atresia esofágica reparada, fibrosis quística, hernia hiatal, acalasia, prematuridad y neumopatía crónica (displasia broncopulmonar),¹¹⁻¹⁴ quienes por mecanismos aún no definidos son más propensos a la enfermedad, que perpetúa su compromiso nutricional y los expone a manifestaciones y complicaciones extra intestinales secundarias a la patología.¹⁵ En estos casos, y si se trata de reflujo ácido, es factible detectarlo mediante el uso de pH-metría esofágica de 24 horas.¹⁶

Con respecto al espectro clínico de la enfermedad, una de las principales manifestaciones es pirosis,¹⁷⁻²¹ sin dejar a un lado el síndrome de Sandifer en pacientes neurológicamente íntegros.^{22,23} Entre las manifestaciones extra intestinales destacan disfonía, tos crónica, laringitis,²⁴⁻²⁷ estridor, falla de medro, sibilancias de inicio temprano, irritabilidad, alteraciones del sueño.²⁸⁻³⁰ Estudios en población pediátrica, como el de Iniesta y colaboradores, asociaron asma como principal manifestación extra intestinal de ERGE, primordialmente en pacientes del género masculino en México.^{31,32}

Debido a que la presentación clínica en el niño puede ser con sintomatología muy sutil, el diagnóstico diferencial es amplio, por lo que es recomendable realizar una historia clínica profunda y enfocada al grupo de edad. Si la sintomatología está causando repercusión significativa en el estado de salud del paciente deberá iniciarse el abordaje diagnóstico acorde a guías clínicas o algoritmos propuestos y basados en evidencia contundente.

Algunas herramientas diagnósticas se enlistan a continuación. Se mencionan ventajas y desventajas de algunas de ellas de acuerdo a diferentes autores.

1. Registro de pH esofágico en 24 horas

Es considerada como el estándar de oro de las pruebas diagnósticas, la ventaja de esta prueba es que se cuenta con datos de referencia para población pediátrica, tiene reproducibilidad, y además se puede hacer de manera ambulatoria. Sin embargo, la sonda que se introduce puede llegar a ser molesta para el paciente. En cuanto a detección de pH, se registran solamente los eventos de reflujo ácido detectados por la sonda, queda excluida la detección de reflujo no ácido.

Este último punto representa una desventaja, considerando que la mayor parte de los niños, específicamente los lactantes, así como aquellos con alteración de la deglución o con alteración del estado neurológico y que son alimentados por sonda por gastrostomía, debido a la frecuencia con que se alimentan y a que en ocasiones se les ofrece una alimentación continua por medio de infusiones, se logra neutralización gástrica del pH, de tal modo que al realizar pH-metría de 24 horas es factible que se obtenga una prueba negativa que no significará que el paciente esté exento de enfermedad por reflujo gastroesofágico.³³⁻³⁷

La medición de pH esofágico en 24 horas ofrece datos cuantitativos tanto de la exposición esofágica al ácido, así como de los eventos de reflujo que ocurran en dicho intervalo de tiempo. Se define así "exposición esofágica al ácido" por el porcentaje de tiempo que el esófago registró medición de $\text{pH} < 4.0$ durante las 24 horas del estudio. Todo valor > 3.5 es considerado anormal.

Para el análisis de la pHmetría se han desarrollado varias escalas de puntuación, la de DeMeester y colaboradores es la de mayor utilidad. Esta evalúa 6 parámetros a partir de los cuales se determina el puntaje:

1. Porcentaje total de tiempo con pH menor a 4.0.
2. Porcentaje de tiempo con pH menor a 4.0 en posición erguida.
3. Porcentaje de tiempo con pH menor a 4.0 en posición supina.
4. Total de episodios de reflujo (número absoluto).
5. Total de episodios de reflujo mayores a 5 minutos.
6. Duración del episodio de reflujo más prolongado.

Con base en lo anterior, esta prueba no resulta de ayuda en la evaluación de reflujo gastroesofágico en pacientes prematuros, debido a que el pH gástrico en ellos pudiera ser > 4 el 90 % del tiempo.^{38,39} Hay que tomar en cuenta que la puntuación DeMeester no correlaciona de manera alguna con sintomatología del paciente, por esta razón, en estudios recientes se ha propuesto el estudio de las variables de la prueba, tomando en cuenta también el índice de síntomas junto con el puntaje DeMeester⁴⁰ para tener una evaluación más completa de la pH metría convencional y determinar si la exposición a pH ácido explica la sintomatología del paciente.

El índice de síntomas fue inicialmente descrito por Wiener y colaboradores⁴¹ y consiste en el porcentaje de síntomas que preceden una caída de pH esofágico por debajo de 4.0 dentro de un intervalo de tiempo de 5 minutos dividido entre el total de síntomas reportados. Se ha desarrollado también el índice de sensibilidad de síntomas (ISS), el cual se define como el porcentaje de episodios de reflujo asociados con síntomas dentro del total de episodios de reflujo. Un ISS mayor al 10 % correlaciona sintomatología como consecuencia de reflujo.⁴²⁻⁴⁴

2. Impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada

Esta técnica ha sido de utilidad especialmente para la población adulta, ya que se cuentan con más estudios

que sustentan su valor diagnóstico. En lo referente a los estudios realizados en pacientes pediátricos, se ha reportado que entre 30-88 % de los eventos de reflujo son de carácter no ácido.⁴⁵⁻⁴⁷ Este hecho ha sido importante, ya que ha permitido relacionar sintomatología de tracto respiratorio secundaria, o ligada estrechamente a la patología, incluyendo en este grupo a los pacientes con asma.⁴⁸

El principio de impedancia eléctrica se ha definido como el cociente de voltaje entre corriente eléctrica. En el caso del esófago, múltiples electrodos que se colocan a lo largo de un catéter miden la impedancia entre cada par de estos, con lo que se logra visualizar el flujo del bolo en el esófago. La impedancia será inversamente proporcional a las concentraciones iónicas del contenido luminal.

Por ende, un bolo con contenido relativamente bajo de iones, como el aire, registrará mayor impedancia a diferencia de un bolo con alto contenido iónico, como solución salina o reflujo.⁴⁸

Dentro de las debilidades de esta prueba diagnóstica se encuentra el hecho de que no existen medidas estandarizadas en la población pediátrica para manejar rangos de referencia, aunado a esto, su costo es elevado, en comparación a la medición de pH esofágico convencional, así como el tiempo que consume la prueba y la calidad del estudio que dependerá de la experiencia del analista.⁴⁹

El procedimiento se lleva a cabo de manera similar al registro de pH esofágico convencional, insertando vía nasal un catéter delgado que recorre el esófago en su totalidad. Posterior a 24 horas del estudio, es posible determinar los eventos de reflujo ácido y no ácido, así como la altura registrada en cada uno de los eventos, por lo que se puede saber si abarcó esófago, boca o inclusive vía aérea. Combinando la medición de pH esofágico, además del uso de impedancia, se puede determinar reflujo ácido con $\text{pH} < 4.0$, reflujo levemente ácido ($7 < \text{pH} < 4.0$) y reflujo no ácido ($\text{pH} > 7$). Sumado a esto, es posible determinar si el contenido en esófago es líquido o gas.⁴⁸⁻⁵¹ Para determinar un episodio de reflujo ácido se debe registrar la caída del pH de por lo menos 1 punto y por debajo de 4.

Este estudio diagnóstico es prometedor en la población pediátrica, especialmente en aquellos niños con sintomatología respiratoria crónica o recurrente sin etiología definida. De igual manera permite evaluar pacientes que, pese a tener tratamiento con inhibidores

de bomba de protones, continúan manifestando sintomatología, debido a que los medicamentos mencionados no eliminan los eventos de reflujo sino que convierten un pH ácido en no ácido, originando eventos que no serán detectados en una determinación de pH esofágico convencional, y que por su efecto volumétrico pudieran manifestar síntomas y correlacionar bien con un enfermedad.^{52,53}

Se han realizado estudios en población pediátrica, sin embargo, no se han logrado establecer medidas específicas para la interpretación de datos. Una desventaja de estos es que la muestra incluida es pequeña. Skopnik y colaboradores estudiaron 17 pacientes con sintomatología de reflujo gastroesofágico, se realizó tanto medición de pH esofágico convencional como la impedanciometría, y se documentó que la mayor parte de los eventos de reflujo posprandiales no presentaban caída del pH.⁵⁴

Existen también algunos estudios que tuvieron como propósito el de correlacionar la sintomatología del paciente con los eventos de reflujo gastroesofágico, los principales síntomas evaluados fueron aquellos asociados a tracto respiratorio, principalmente apneas, el grupo de edad más estudiado fue el de los lactantes. Rosen y Nurko estudiaron a un grupo de 28 pacientes con enfermedad respiratoria crónica que fueron sometidos a tratamiento con antiácidos. Se registraron 1,822 eventos de reflujo mediante impedanciometría, de estos, 45 % correspondió a reflujo no ácido, al realizar análisis multivariado de estos datos se pudo relacionar la sintomatología respiratoria ligada principalmente a los eventos de reflujo no ácido.⁵⁵⁻⁵⁹

Condino y colaboradores en un estudio realizado en 34 pacientes entre 2 y 11 meses de edad reportaron que 47 % de los eventos de reflujo fueron ácidos y 53 % no ácidos.⁶⁰ Sacre y Vandemplas diseñaron un estudio que incluyó 22 pacientes, y registraron 364 episodios de reflujo gastroesofágico, 49 de estos episodios (30 %) se asociaron a reflujo no ácido y 11 de estos eventos (22.4 %) se relacionaron a reflujo ácido.⁶¹

3. Endoscopia más estudio histológico

Es útil en la visualización de la mucosa esofágica con descripción de sus características relacionándolas con daño secundario a RGE, sin embargo, no existe un consenso pediátrico que correlacione los hallazgos observados por el endoscopista con el estudio histopatológico que confirme la presencia de esofagitis, ya que la presencia de eritema, palidez, aumento o disminución del patrón vascular son altamente sugges-

tivos más no específicos de esofagitis. El análisis histopatológico del esófago permite diferenciar si el daño en la mucosa es secundario a reflujo gastroesofágico o si se trata de alguna entidad clínica asociada, como esofagitis eosinofílica, la cual se encuentra en pacientes con antecedentes de asma o fiebre del heno.^{62-65,14}

4. Estudios de motilidad esofágica

Las alteraciones de la motilidad han sido relacionadas también como predisponentes a reflujo debido a que disminuye el tono del esfínter esofágico inferior o hay relajaciones transitorias del mismo. El estudio de manometría esofágica permite medir la presión y movimiento del esófago, patrón de motilidad y peristalsis coordinada, así como las presiones de los esfínteres superior e inferior. En la población pediátrica estas alteraciones se han asociado al estilo de vida de los pacientes, tales como hábitos dietéticos y posturales, patologías subyacentes, alteraciones congénitas, así como efectos secundarios a ingesta de fármacos o intervenciones quirúrgicas previas.⁶³ El estudio permite evaluar medidas basales del cuerpo esofágico y sus esfínteres, detalles de estado posprandial, respuesta a estimulación, e identificación de reflejos esofágicos de protección.⁶⁶ Una desventaja del estudio es que no todas las instituciones cuentan con el equipo, además es necesario personal entrenado para realizar la prueba.

5. Gammagrafía

Permite detectar reflujo gastroesofágico así como aclaramiento en un punto determinado del esófago. Se reporta sensibilidad del 15 a 59 %, que es baja comparada con su especificidad que va de 83 a 100 %. Es mejor en comparación a la medición de pH esofágico convencional, ya que permite aportar datos sobre reflujo posprandial y demostrar si hay o no vaciamiento gástrico alterado.⁶⁷

Es una prueba que se puede realizar relativamente rápido y es poco invasiva, el nivel de radiación para el niño es mínimo, sin embargo, sigue siendo una prueba de alto costo y que no se tiene al alcance en todas las instituciones. Una de las fortalezas de este estudio es que el material marcado con Tecnesio 99 puede ayudar a determinar si hay aspiraciones a vía aérea/parénquima pulmonar. Es un estudio de utilidad, más no forma parte de la batería básica de estudios en el abordaje del paciente pediátrico con reflujo gastroesofágico. Pese a que este estudio puede determinar reflujo ácido y no ácido, el tiempo de monitoreo pudiera no ser suficiente para hacer una correlación con el índice sintomático.

Justificación del estudio

En la práctica pediátrica, uno de los diagnósticos que con mayor frecuencia se hacen en la consulta u hospital es el de reflujo gastroesofágico patológico. La sintomatología puede ser muy variada de acuerdo al grupo de edad, sin embargo, en diversos estudios se han ligado patologías de tracto respiratorio a la presencia de reflujo.

El niño en la actualidad se expone a factores predisponentes para esta patología más frecuentemente debido al cambio en su estilo de vida tanto en hábitos de alimentación, disciplinas deportivas, factores de estrés de orden psicosocial y hábitos de sueño, que repercuten de manera importante en su salud.

Hasta hace algunos años, la medición de pH en esófago durante 24 horas era considerada el estándar de oro, sin embargo, la técnica de impedanciometría esofágica intraluminal múltiple ha permitido, tanto en población pediátrica como en el adulto, ofrecer un diagnóstico más certero y oportuno para estos pacientes, eliminando así el porcentaje de incertidumbre que existía en algunos casos cuando la prueba convencional con pH no resultaba positiva ante un paciente que clínicamente se presenta con patología relacionada a reflujo gastroesofágico.

La justificación de este estudio radica en que no existen en México estudios previos que muestren la utilidad de la impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada en el diagnóstico de reflujo gastroesofágico patológico. Asociado a esto, cabe destacar la importancia de un diagnóstico oportuno en pacientes con sintomatología respiratoria crónica atribuida a reflujo gastroesofágico patológico, ya que las complicaciones pulmonares pueden ser severas e irreversibles.

Se tiene como objetivo determinar si la sintomatología referida por el paciente se relaciona con reflujo gastroesofágico ácido o no ácido, y de manera secundaria determinar si la sintomatología respiratoria referida por algunos pacientes se correlaciona con reflujo gastroesofágico no ácido. La meta es iniciar un estudio al que se dé seguimiento durante varias etapas.

Pacientes y métodos

Objetivo del estudio

Determinar qué porcentaje de los eventos de reflujo detectados mediante pHmetría e impedanciometría esofágica intraluminal múltiple combinada correspon-

den a reflujo no ácido o reflujo ácido en pacientes en edad pediátrica y adulta estudiados en el Departamento de Endoscopia del Centro Médico Hospital San José y su correlación con la sintomatología.

Objetivos secundarios

- Análisis demográfico de la muestra.
- Establecer relación entre sintomatología respiratoria y eventos de reflujo no ácido (pH<4).

Hipótesis del estudio

En pacientes adultos y pediátricos que presentan eventos de reflujo no ácido, la sintomatología respiratoria se relaciona a los eventos de reflujo con pH por arriba de 4.

Hipótesis nula

No existe relación entre sintomatología respiratoria y evento de reflujo con pH por arriba de 4 en pacientes pediátricos y adultos.

Diseño del estudio

1. *Clasificación del estudio*
 - a. Replicativo
2. *Tipo de investigación*
 - a. Observacional
3. *Características del estudio*
 - a. Con relación al método de observación: longitudinal
 - b. Con relación al tipo de análisis: analítico
 - c. En relación con el tiempo: retrospectivo

Universo, muestra y tamaño de la muestra

Método de selección de los pacientes

Se incluyeron pacientes de población pediátrica y adulta que presentaron sintomatología calificada por su médico como sugestiva de reflujo gastroesofágico patológico. Se analizaron todos aquellos pacientes que acudieron a consulta de gastroenterología durante los meses de febrero a septiembre de 2010 y a quienes se hayan realizado estudio de pH metría e impedancia esofágica intraluminal múltiple combinada en el Departamento de Endoscopia del Centro Médico Hospital San José, con diagnóstico probable de reflujo gastroesofágico y/o enfermedad por reflujo gastroesofágico con o sin alguna patología.

Criterios de inclusión

1. Pacientes pertenecientes a población pediátrica o adulta que acudieron a consulta de gastroenterología con diagnóstico de reflujo gastroesofágico patológico y que fueron enviados por su médico para llevar a cabo prueba de impedancia esofágica intraluminal múltiple.

2. Pacientes con sintomatología respiratoria que se sospecha tiene relación a reflujo gastroesofágico patológico.
3. Pacientes con síndrome anémico, falla para el crecimiento, movimientos anormales de cuello, otitis media de repetición, que se sospechó estuvieran relacionados a reflujo gastroesofágico patológico.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no hayan contado con una preparación adecuada para el estudio. (Ayuno, suspensión de fármacos previo al estudio).
2. Pacientes que fueron estudiados previamente con pH metría esofágica convencional.
3. Que no cumplieron por lo menos 18 horas de monitoreo continuo.

Criterios para suspensión o exclusión de un paciente del estudio

1. Detección durante el estudio de cualquiera de los criterios de exclusión.

Variables del estudio

1. Eventos de reflujo no ácido.
2. Eventos de reflujo ácido y levemente ácido.
3. Sintomatología presentada durante el tiempo de estudio.
4. Sintomatología respiratoria que se relaciona con eventos de reflujo con pH por arriba de 4.
5. Índice de síntomas.
6. Probabilidad de asociación de síntomas.

Técnicas de análisis estadístico

La concordancia entre pH e IIME se estimó mediante la gráfica de Bland y Altman, la cual evalúa la diferencia entre dos variables continuas medidas con diferentes herramientas contra la media entre estas dos mismas variables. El gráfico establece ± 2 desviaciones estándar como el límite de significancia (96 % de los casos). En todo caso o paciente que salga de esta área, se considera que no hay concordancia entre las dos pruebas en el mismo.

Para determinar los índices de síntomas y de sensibilidad de asociación a síntomas se utilizó la prueba K de Cohen.⁶⁸ Valores >0.60 se toman como indicadores sustanciales. Diferencias entre valores de las variables continuas se analizaron con la prueba U de Mann Whitney, por ser un tamaño limitado de muestra y la alta probabilidad de ser sin distribución normal. Comparaciones entre variables categóricas se realizaron mediante prueba exacta de Fisher en el

caso de frecuencias esperadas <5 . Todas las pruebas son de dos colas con un valor de P menor de 0.05, considerado como estadísticamente significativo.

Técnicas, procedimientos y métodos de confiabilidad

Se colocó sonda de monitoreo de pH e impedanciometría al paciente con o sin sedación (dependiendo de la edad del paciente) mediante técnica estandarizada. Fue realizado control radiográfico posterior para corroborar la ubicación de punta de la sonda a 2-3 cm por arriba de la unión esofagagástrica (tercera vértebra por arriba del diafragma).

Se utilizó equipo Accutrac pHz® que tiene la capacidad de leer eventos de reflujo ácido y no ácido. Cuenta con 8 canales, 6 de los cuales son destinados a impedanciometría y 2 de ellos, a lectura de pH convencional. Se utilizó sonda Versaflex® Z de Alpiene BioMed Medical Devices, misma que es de un solo uso, es desechable y libre de látex. Cuenta con sensor para pH de cristal de antimonio así como 8 anillos que registran impedancia. Medida 6 French (2mm diámetro), flexible. Sensor de pH colocado a 0 cm de la punta del catéter. Los anillos discurren a lo largo del catéter y se encuentran a -3,-1,1,3,5,9,11 y 13 cm correspondientes a una distancia de 2 cm entre cada uno de los electrodos.

El paciente o el cuidador del mismo estuvo a cargo de registrar el momento en que se presentaron síntomas tanto respiratorios como gastrointestinales. Se utilizó *software* distribuido por el proveedor para documentar sintomatología con gráficas de pH e impedancia. Fueron determinadas elevaciones pH, así como caídas del mismo. Posteriormente se realizó análisis estadístico con el fin de correlacionar sintomatología respiratoria y pH por arriba de 4 determinado mediante impedanciometría. Se excluyeron del análisis los períodos pre y postprandiales debido a la variación fisiológica del pH durante estos eventos.

Se determinó el índice de síntomas (IS), el cual se define como el número de síntomas relacionados a reflujo divididos entre el número total de síntomas. Asimismo, se estableció el índice de sensibilidad de síntomas (ISS), definido como la probabilidad de tener un síntoma relacionado a reflujo.^{43,44}

Se consideró correlación de síntomas positiva si >50 % de los síntomas fueron precedidos por pH ácido o no ácido detectado por IIME con una latencia menor a 5 minutos. La correlación se consideró significativa si más de 6 síntomas fueron reportados por el paciente en un período de 24 horas.

Resultados

Se revisaron los expedientes correspondientes al período de febrero a septiembre de 2010 de pacientes programados para impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada en el Departamento de Endoscopia del Centro Médico Hospital San José. El total de pacientes para este periodo fue de 8, 4 de ellos en edad pediátrica y 4, en edad adulta. Las edades de los pacientes oscilaron desde los 0 años (tres lactantes de 8, 9 y 16 meses de edad) hasta los 67 años de edad. (Ver Tablas 1 y 6). La mayor parte de los pacientes había sido sometido a tratamiento previamente, ya sea con inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores tipo 2 para histamina o procinéticos, predominantemente como se muestra en la Tabla 1.

Dentro de este universo de pacientes, en algunos de ellos, primordialmente en adultos, se les había realizado previamente estudios diversos como panendoscopia, manometría esofágica, serie esofagogastroduodenal, y un paciente pediátrico ya contaba con Gammagrama con Tecnecio 99.

Los hallazgos reportados en las biopsias tomadas de aquellos pacientes sometidos a endoscopia fueron los

Tabla 1. Características de la población

	(n=8)
Género	
Masculino	4
Femenino	4
Edad	
Pediátrico	4
Adulto	4
Tratamiento previo	
Sí	4
No	4
Tipo de medicamento*	
Inhibidor bomba protones	4
Anti H2	2
Procinético	2
Estudio previo+	
Endoscopia previa	4
pH metría previa	0
Manometría esofágica	2
Serie esofagogastroduodenal	3
Gammagrama Tc99	1
Radiografía de tórax	4

Características principales de la población analizada:

- * Pacientes en edad adulta y pediátrica.
- + Datos obtenidos directamente del expediente clínico del paciente o con el médico tratante.

Tabla 2. Diagnóstico de base*

	(n=8)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	6
Otitis media de repetición	1
Tos crónica	2

* Información obtenida según diagnóstico de ingreso referido en el expediente clínico del paciente.

siguientes: esofagitis, duodenitis y gastritis. No se encontró colonización bacteriana en alguno de los 4 pacientes en los que se tiene documentado reporte de patología.

El diagnóstico más frecuente entre la población fue el de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ver Tabla 2), sin embargo, algunos pacientes fueron estudiados por diagnósticos diferentes, como otitis media de repetición; y en un par de ellos, por tos crónica y episodios de broncoespasmo estudiados previamente para descartar patología pulmonar o inmunológica subyacente, y en los cuales no se logró integrar un diagnóstico concluyente.

La sintomatología referida en la población de pacientes fue diversa: tos, dolor torácico y pirosis, fueron los más frecuentes. Con respecto a la población pediátrica, ninguno de los pacientes estudiados en este periodo de tiempo había presentado ALTE (de las siglas en inglés Acute Life Threatening Event), Síndrome Sandifer, falla de crecimiento y, contrario a lo esperado, no se referían episodios de vómito o regurgitación, solamente en un paciente se refería como sintomatología predominante un episodio de apnea y disfonía.

Tabla 3. Indicación para llevar a cabo el estudio*

	(N=8)
Tos	4
Dolor torácico	2
Pirosis	2
Vómito	0
Regurgitación	0
ALTE +	0
Apnea	1
Disfonía	1
Broncoespasmo	1
Falla de crecimiento	0
Sandifer	0

* Síntoma predominante referido por el paciente o por el cual estuvo sometido a tratamiento previo al estudio. Uno de los pacientes presentó 2 síntomas.

+ De las cifras en inglés Acute Life Threatening Event (Evento agudo que amenaza la vida del paciente).

Acorde al protocolo referido previamente, el paciente era sometido a impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada si su médico tratante consideraba al paciente como candidato al estudio, ya fuera por sintomatología respiratoria previamente estudiada y que se atribuyera consecuencia de reflujo gastroesofágico, si presentaba falla a tratamiento médico previo (terapia con inhibidores de bomba de protones, anti H2, primordialmente).

La mayor parte de los pacientes completaron el estudio durante el intervalo mínimo de tiempo para considerar la prueba como significativa. Solamente 2 de los 8 pacientes (25 %) no cumplieron con las 18 horas mínimas de estudio; el primero de ellos por salida de la sonda de manera accidental en presencia de los padres, solo completó 17 horas de estudio; y en el segundo de los pacientes no se documentó en el expediente clínico la causa por la que solamente se sometió a 12 horas de estudio. Ambos pacientes pertenecían a la población pediátrica.

Con respecto al análisis del estudio, se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: 1) número total de episodios de reflujo durante el estudio; 2) número de episodios de reflujo, ya fuese con pH <4 o >4 en posición supina y erguida; 3) correlación de síntoma a reflujo; 4) índice de síntoma, 5) probabilidad de asociación de síntoma.

En la Tabla 4 se muestra el total de episodios de reflujo durante el estudio sin importar la posición del paciente, llama la atención que predomina en 7 de los 8 pacientes incluidos en el análisis, episodios de reflujo no ácido y levemente ácido (pH >4), misma situación que se presenta al encontrarse en posición erguida (Ver Tabla 4.1), pero que no se reproduce encontrándose el paciente en posición de decúbito supino (ver Tabla 4.2). Se excluyeron del análisis los episodios de reflujo relacionados a periodos posprandiales.

Se muestra en la Figura 1 el análisis de concordancia tomando en cuenta el índice de probabilidad de

Tabla 4. Episodios totales de reflujo durante el estudio y su valor de referencia

Edad	Género	pH			Total	Valores normales*
		<4	4 a 7	>7		
45	M	33	25	3	61	<p>pH <4 = 55 pH 4-7 = 26 pH >7 = 1 Total = 73 **</p>
67	F	2	35	28	65	
14	F	48	33	46	127	
0	M	3	58	9	70	
1	M	1	6	10	17	
0	M	17	48	9	75	
27	F	11	23	37	71	
53	F	72	80	80	232	

pH= Estudio de análisis de pH esofágico convencional IIME= impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada.

* Número de eventos considerados normales para percentil 95 en adulto.

** Número de eventos de reflujo totales considerados normales en adulto (percentil 95). No existen rangos de referencia establecidos para población pediátrica.⁵⁹

Tabla 4.1 Episodios totales de reflujo en posición erguida

Edad	Género	pH			Total
		<4	4 a 7	>7	
45	M	33	25	3	61
67	F	0	16	14	30
14	F	38	24	40	101
0	M	2	49	9	60
1	M	1	6	7	14
0	M	16	46	9	72
27	F	8	23	37	68
53	F	63	72	77	212

pH = Estudio de análisis de pH esofágico convencional

IIME = impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada.

Tabla 4.2 Episodios totales de reflujo en posición supina

Edad	Género	pH			Total
		<4	4 a 7	>7	
45	M	0	0	0	0
67	F	2	19	14	35
14	F	10	9	6	26
0	M	1	9	0	10
1	M	0	0	3	3
0	M	1	2	0	3
27	F	3	0	0	3
53	F	9	8	3	20

pH = Estudio de análisis de pH esofágico convencional

IIME = impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada.

asociación de síntoma (ISS) para medición convencional de pH ácido y mediante impedanciometría. Se construyó con el software estadístico SPSS versión 13.0 utilizando el método de Bland y Altman. Se encuentra concordancia entre la diferencia de método de pHmetría convencional e impedanciometría con respecto a la media, todos los pacientes permanecen dentro de la zona contemplada para 2 desviaciones estándar, 2 de ellos se encuentran en extremos opuestos, pero sin salir del rango considerado como 95 % para concordancia estadística.

En la Tabla 6 se realiza un análisis global de la población estudiada incluyendo edad, género, indicación del estudio, duración del mismo y el total de episodios de reflujo asociados a pH ácido o no ácido, así como el puntaje DeMeester otorgado para la medición convencional de pH esofágico para cada uno de los pacientes. Ninguno de los pacientes fue evaluado de acuerdo a la escala de Boix-Ochoa al momento del proceso de evaluación. De los 8 pacientes incluidos en el estudio, solamente 1 de ellos presentó un puntaje DeMeester alterado,^{8,15} lo cual correlaciona con mayor tiempo de exposición a pH ácido en esófago y que nos permite considerar el estudio de medición de pH esofágico por método convencional como patológico, además de tener un porcentaje significativo de probabilidad de asociación de síntoma para reflujo levemente ácido (99.6 %) (ver Tabla 5). El resto de los pacientes reportaron puntajes DeMeester <14.72 considerados como normales, 4 de los pacientes no refirieron sintomatología alguna durante el estudio, por lo que se reportan índices en 0, sin embargo, de los 4 pacientes en quienes se documentó sintomatología durante el periodo de estudio, en 2 de ellos se obtuvo un índice de probabilidad de asociación de síntomas >95 %, considerándose con significancia estadística para asociar su sintomatología con la presencia de eventos de reflujo predominantemente no ácido.

Discusión

Aun cuando el tamaño de la muestra incluida fue pequeño, cabe resaltar que en los pacientes estudiados por sintomatología respiratoria, especialmente aquellos con tos crónica y que refirieron este síntoma durante el estudio, se encontró relación con eventos de reflujo ácido, levemente ácido y no ácido.

En condiciones ideales para poder establecer de manera objetiva y a largo plazo cuál de las dos pruebas diagnósticas ofrece mayor beneficio al paciente y al médico durante el proceso de diagnóstico, se requeriría el llevar a cabo un ensayo clínico que permitiera valorar otros aspectos, tales como el seguimiento al paciente, su evolución a largo plazo, mejora en la calidad de vida, así como la optimización de recursos al requerir menor cantidad de medicamentos.

No obstante, llamó la atención que de los 8 pacientes incluidos en este estudio, 7 de ellos reportaron puntaje DeMeester considerado normal, sin embargo, esta escala no correlaciona con sintomatología, por ende, consideramos importante el añadir impedanciometría al análisis de pH esofágico en pacientes a quienes se atribuya sintomatología típica o atípica secundaria a reflujo gastroesofágico, ya que permite tener más variables a considerar y asociar sintomatología no solamente al pH ácido sino también a eventos de reflujo levemente ácido y no ácido. Esto último es de gran importancia en población pediátrica que tiene factores subyacentes que neutralizan el pH ácido y pueden dar lecturas de pH esofágico (por método convencional) negativas, aun cuando exista reflujo gastroesofágico patológico. Mediante el uso de impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada es posible detectar a pacientes que requieren de tratamiento médico para reflujo gastroesofágico levemente ácido y no ácido, cuya sintomatología se relaciona a esta entidad

Tabla 5. Probabilidad de asociación de síntoma * (ISS)

Edad	Género	pH <4	4 a 7	>7	Reflujo no ácido+	Total
45	M	0	0	0	0	0
67	F	0	93.8	97.5	95.6	91.3
14	F	0	0	0	0	0
0	M	99.7	100	98.1	99.05	100
1	M	0	0	0	0	0
0	M	95	0	0	0	73.2
27	F	81.1	99.6	84.3	91.9	98.1
53	F	0	0	0	0	0

* Probabilidad de que el síntoma y el reflujo no estén asociados únicamente al azar (>95% es significativo).

+ Correspondiente al promedio de las columnas con pH levemente no ácido (>4) y levemente ácido (4-7).

Tabla 5.1. Índice de síntomas

Edad	Género	pH <4	4 a 7	>7	Total
45	M	0	0	0	0
67	F	0	11.8	17.6	29.4
14	F	0	0	0	0
0	M	50	0	50	100
1	M	0	0	0	0
0	M	40	0	0	40
27	F	25	6.3	6.3	37.5
53	F	0	0	0	0

pH <4 = ácido pH 4 a 7 = levemente ácido pH >7 no ácido.

Tabla 6. Representación global de la población y variables consideradas en el análisis estadístico

Edad \perp	Género	Indicación	Duración de estudio ⁺	pH metría* ácido (<4) [%]	IIM**	IIM § Leve ácido (pH4-7) [%]	IIM no ácido (pH>7) [%]	Puntuación DeMeester δ
45	M	ERGE	24	33 (54)	28 (45.9)	25 (40.9)	3 (4.9)	9.5
67	F	ERGE	24	2 (3)	63 (96.9)	35 (53.8)	28 (43)	0.4
14	F	ERGE	22:58	48 (37.7)	83 (65.3)	33 (25.9)	46 (36.2)	9.5
0	M	OMA Repetición	21:55	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4
1	M	Tos crónica	17	1 (5.8)	16 (94.1)	6 (36.2)	10 (58.8)	14.1
0	M	Tos crónica Broncoespasmo	12	17 (22.6)	57 (76)	48 (64)	9 (12)	2
27	F	ERGE	24	11 (15.4)	60 (84)	23 (32.3)	37 (52.1)	7.1
53	F	ERGE	24	72 (31)	160 (68.9)	80 (34.4)	80 (34.4)	41.4

(\perp) Expresada en años.

(*) Episodios detectados por cristal de antimonio en la sonda para pHmetría convencional en posición erguida y supina.

(**) Eventos totales detectados tanto en posición erguida como en decúbito supino con electrodos para impedanciometría.

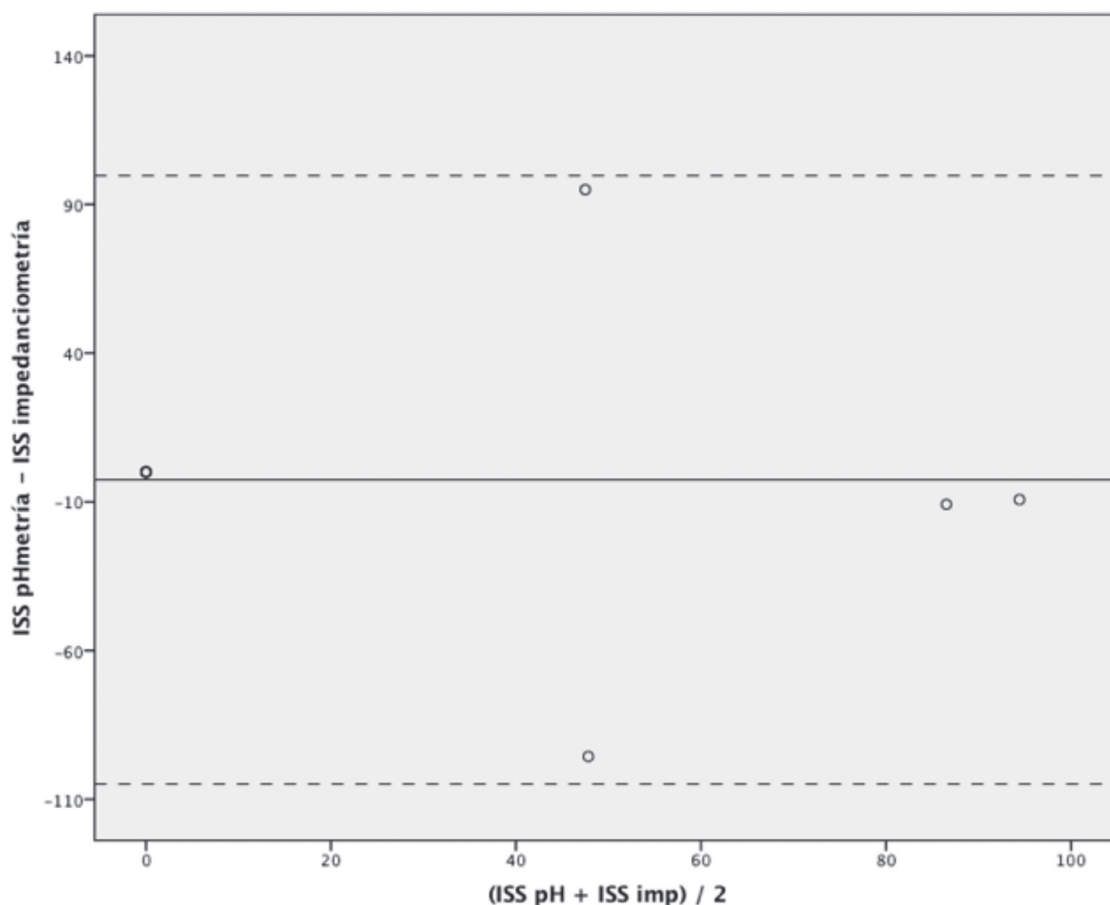
(§) Episodios durante el estudio correspondientes a pH levemente ácido considerado entre 4 -7, tomados en cuenta a partir del total de episodios de reflujo detectados por los canales de impedanciometría.

(+) Duración determinada en horas. Se incluye el tiempo total de permanencia de sonda en el paciente.

(δ) Puntuación DeMeester expresada en porcentaje. Valor de corte normal <14.7. No existe medida estandarizada para población pediátrica.

IIM = Impedancia Esofágica Intraluminal Multicanal. ERGE = Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. F= Femenino M= Masculino.

Figura 1. Análisis de concordancia por método de Bland y Altman



aun cuando hayan tenido estudios previos de medición de pH esofágico ácido con el método convencional con resultados normales o negativos para reflujo gastroesofágico ácido.

Conclusiones

Mediante el estudio de impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada fue posible asociar la sintomatología del paciente con los eventos de reflujo gastroesofágico, ya sean pH ácido, levemente ácido o no ácido, mediante la determinación del índice de síntomas y el índice de probabilidad de asociación de síntoma (ISS).

Existió relación de sintomatología respiratoria con eventos de reflujo ácido, levemente ácido y no ácido. El realizar el estudio de impedanciometría esofágica intraluminal multicanal combinada en comparación a la medición convencional de pH esofágico otorgó más datos con respecto a los eventos de reflujo gastroesofágico del paciente, que si sólo se realizara la medición convencional y se determina el puntaje DeMeester.

Referencias bibliográficas

1. Sherman PM, Hassall E, Fagundes Neto U et.al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001;121:1294.
2. Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, et.al. A global, evidence based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278-1295.
3. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H et.al. Prevalence of gastroesophageal reflux related symptoms in Japanese infants. *Pediatr Int* 2002;44:513-6.
4. Bredenoord A, Smout A. Esophageal motility testing: Impedance based transit measurement and high resolution manometry. *Gastroenterol Clin N Am* 2008;37:775-791.
5. Remes-Troche JM, Rodríguez B, Valdovinos M. La enfermedad por reflujo gastroesofágico en México. Revisión sistemática. *Rev. Gastroenterol Mex* 2006;71:152-159.
6. Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:825-823.
7. Zarate N, Mearin F, Hidalgo A, Malagelada JR. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1718.
8. Hillemeier C, Buchin PJ, Gryboski J. Esophageal dysfunction in Down's syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982;1:101.
9. De Veer A, Bos J, Niezen-de Boer R, et.al. Symptoms of gastroesophageal reflux disease in severely mentally retarded people: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2008;8:23.
10. Ceriati E, Guarino N, Zaccara A, et.al. Gastroesophageal reflux in neurologically impaired children: partial or total fundoplication? *Langengeck's Arch Surg* 1998;383:317-319.
11. Tighe M, Afzal N, Bevan A, et.al. Current Pharmacological

management of gastroesophageal reflux in children. An evidence based systematic review. *Pediatr Drugs* 2009;11(3):185-202.

12. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD et.al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002;109:1061-7.
13. Buie T, Puchs G, Furuta G, et.al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics* 2010;125:S19-S29.
14. Bohm M, Richter J. Treatment of eosinophilic esophagitis: Overview, current limitations and future direction. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2635-2644.
15. Orleans CT. Context, confidentiality and consent in tailored health communications: a cautionary note. *Ann Behav Med* 1999;21:307.
16. López M, Moya M, Cabo J, et.al. Reflujo gastroesofágico ácido y no ácido en el recién nacido. Datos preliminares de estudio con impedancia intraesofágica. *Cir Pediatr* 2005;18:121-126.
17. Ang D, Sifrim D, Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:383-92.
18. Hoffman I, Tertychnyy A, Ectors N et.al. Duodenogastroesophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease. *J Pediatr* 2007;151:307-11.
19. Hyams J, Ricci A, Leichtner A. Clinical and laboratory correlates of esophagitis in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7(1):52-6.
20. Heine R, Cameron D, Chow C, et.al. Esophagitis in distressed infants: poor diagnostic agreement between esophageal pH monitoring and histopathologic findings. *J Pediatr.* 2002; 140 (1):14-9.
21. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, et.al. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):210-5.
22. Kinsbourne M. Hiatus hernia with contortions of the neck. *Lancet* 1964;13:1058-61.
23. Cerimagic D, Ivkic C, Bilic E. Neuroanatomical basis of Sandifer's syndrome: a new vagal reflex? *Med Hypotheses* 2008; 70:957-61.
24. Suazo J, Facha MT, Valdovinos MA. Case and control study of atypical manifestations in gastroesophageal reflux disease. *Rev Gastroenterol Mex* 1998;317-22.
25. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM et.al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:569-72.
26. Tutuiian R, Mainie I, Agrawal A, et.al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid suppressive therapy. *Chest* 2006;130:386-91.
27. Lee J, Collard H, Raghy G, et.al. Does chronic microaspiration cause idiopathic pulmonary fibrosis? *The American Journal of Medicine* 2010;123:304-311.
28. Vandenplas Y, Rudolph C, Lorenzo C, et.al. Pediatric Gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) *JPGN* 2009;49:498-547.
29. Mousa H, Woodley F, Metheney M, et.al. Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:169-177.
30. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2452-58.

31. Iniestra FF, Gomez VY, Orea SM.et.al. Gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with asthma. *Rev Alerg Mex* 2002;49:152-6.
32. Thakkar K, Boatright R, Gilger M, et.al. Gastroesophageal reflux and asthma in children: A systematic review. *Pediatrics* 2010;125:3925-e930.
33. Sifrim D, Castell D, Dent J et.al. Gastro-oesophageal reflux monitoring:review and consensus report on detection and definitions of acid, non acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-31.
34. Costa HO, Neto OM, Eckle ca. Is there a relationship between the pH and volume of saliva and esophageal pH-metry results? *Dysphagia* 2005;20:175-81.
35. Mitchell D,McClure B, Tubman T: Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child* 2001;84:273-76.
36. Sawczenko A,Gray G,Sandhu BK. Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring. *Pediatrics* 2000;105:1371-72.
37. Patterson R, Johnston B, MacMahon J, et.al. Oesophageal pH monitoring is of limited value in the diagnosis of reflux-cough. *Eur Respir J* 2004;24:724-727.
38. Poets CF.Gastroesophageal reflux: A critical review of its role in preterm infants. *Pediatrics* 2004;113:e128e132.
39. Grant L, Cochran D. Can pH monitoring reliably detect gastroesophageal reflux in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatol Ed* 2001;85:F155-58.
40. Johnsson F, Joelsson B, Isberg PE. Ambulatory 24 hour intraesophageal pH-monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Gut* 1987;28:1145-1150.
41. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, Wu WC, Castell DO. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:358-361.
42. Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;93:85-90.
43. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-1745.
44. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, Van Berge-Henegouwen GP, Smout AJ. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-1745.
45. Salvatore S,Luini C, Arrigo S, et.al. Which is the importance of non-acid reflux in children? *Dig Liv Dis* 2005;39:A60.
46. Andersson O, Ylitalo R, Finizia C, et.al. Pharyngeal reflux episodes at pH5 in healthy volunteers. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:138-43.
47. Wenzl T. Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Gastroenterol Nutr* 2002;34:261-268.
48. Van Wijk M, Benninga M, Omari T. Role of the multichannel intraluminal impedance technique in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:2-12
49. Wenzl T, Moroder C, Trachterna M, et.al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:511-512.
50. Zentilin P, Dulbecco P, Savarino E,et.al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry:a novel technique to improve detection of GER. *Dig Liver Dis* 2004;36:565-69.
51. Tutian R, Castell D. Multichannel intraluminal impedance: general principles and technical issues. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(2):257-64.
52. Tutian R, Mainie I, Agrawal A.et.al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid suppressive therapy. *Chest* 2006;130:386-91.
53. Kaul A, Campbell W. Evaluating efficacy of acid suppression therapy in infants using combined pH impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:E14-E76.
54. Orr WC.Sleep related gastroesophageal reflux as a distinct clinical entity. *Aliment Pharmacol Ther* 2009 in press.
55. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms *Am J Gastroenterol* 2004;99:2452-58.
56. Loots C, Benninga M, Davidson G, et.al. Addition of pH Impedance Monitoring to standard pH monitoring increases the Yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2010;154:248-52.
57. Rosen R, Levine P, Lewis J,et.al. Reflux events detected by pH MII do not determine fundoplication outcome. *JPGN* 2010; 50:251.255.
58. Nurko S, Rosen R. Use of multi-channel intraluminal impedance (MII) in the evaluation of children with respiratory symptoms: a new phenomenon? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:166-168.
59. Vandenplas Y, Salvatore S, Vieira M, et.al. Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics* 2007;119:118-122.
60. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, et.al. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;42:16-21.
61. Sacre L, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux associated with respiratory abnormalities during sleep. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;9:28-33.
62. Vandenplas Y, Rudolph C, Lorenzo C, et.al. Pediatric Gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition (ESPGHAN) *JPGN* 2009;49:498-547.
63. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et.al. Regurgitation in healthy and non healthy infants. *Italian Journal of Pediatrics* 2009;35-39.
64. Dellon E, Gibbs W, Fritchie K, Rubinas T, et.al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2009;7:1305-1313.
65. Protheroe C, Woodruff S, De Petris G, et.al. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and hepatology* 2008;7:749-755.
66. Hirano I, Pandolfino J. New technologies for the evaluation of esophageal motility disorders: impedance, high resolution, manometry and intraluminal ultrasound. *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:531-551.
67. Estevo-Costa J, Campos M, Dias J, et.al. Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:471-74.
68. Seigel DG, Podgor MJ, Remaley NA. Acceptable value of kappa for comparison of two groups. *Am J Epidemiol* 1992; 135(5):571-78.

Correspondencia:

Dra. Cinthya Yannet Arzola González

Email: arzolacynthia@hotmail.com