

◆ REVISIÓN

Monitoreo esofágico por impedanciometría para el reflujo gastroesofágico

Hayat M Mousa,¹ Rachel Rosen,² Frederick W Woodley,¹ Marina Orsi,³
Daneila Armas,⁴ Christophe Faure,⁵ John Fortunato,⁶ Judith O'Connor,¹
Beth Skaggs,¹ Samuel Nurko²

Revisión por Invitación

Original publicado en Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (JPGN 2011;52:129-139).

¹ Department of Pediatric Gastroenterology, Center for Advanced Research in Neuromuscular Gastrointestinal Disorders, Nationwide Children's Hospital, Ohio State University, Columbus, OH.

² Center for Motility and Functional Gastrointestinal Disorders, Children's Hospital, Boston, MA.

³ Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

⁴ Hospital Británico, Montevideo, Uruguay.

⁵ Service de Gastroenterologie, Hepatologie et Nutrition Pédiatriques, Hôpital Sainte-Justine, Montreal, Canada.

⁶ Department of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC.

Recibido el 8 de marzo de 2010; aceptado el 2 de octubre de 2010.

Financiado por: NIH grants K24DK82792-1 (SN) y K23DK073713-01 (RR).

Los autores no informan ningún conflicto de interés.

Copyright © 2011 por European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, hepatology, and Nutrition DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181ffde67.

Acta Gastroenterol Latinoam 2011;42:146-161

Resumen

La impedanciometría intraluminal multicanal con pHmetría (IIM-pH) es una herramienta sensible para evaluar la enfermedad por reflujo gastroesofágico en forma global y en especial porque permite la detección de eventos de reflujo no ácido. La tecnología de IIM-pH es útil particularmente en el periodo postprandial o en otros momentos cuando los contenidos gástricos no son ácidos. Recientemente, la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica reconocieron a la IIM-pH como una herramienta superior al monitoreo del pH solo para evaluar la relación temporal entre los

síntomas y el reflujo gastroesofágico. En niños, la IIM-pH es útil para correlacionar los síntomas con el reflujo (particularmente el reflujo no ácido), para cuantificar el reflujo durante la alimentación por sonda y el periodo postprandial, y para evaluar la eficacia de la terapia antirreflujo. Esta revisión es un simple vistazo general basado en la evidencia clínica que aborda las indicaciones, las limitaciones y el protocolo recomendado para el uso clínico de la IIM-pH en niños.

Palabras claves. Reflujo gastroesofágico ácido, tiempo de contacto del bolo, reflujo gastroesofágico, enfermedad por reflujo gastroesofágico, impedanciometría intraluminal multicanal, reflujo gastroesofágico no ácido.

Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux

Summary

Dual pH-multichannel intraluminal impedance (pH-

Correspondencia: Hayat M. Mousa

FAAP, Ohio State University, Nationwide Children's Hospital, Division of Pediatric Gastroenterology, 700 Children's Dr, JW 1985, Columbus, OH 43205.

E-mail: hayat.mousa@nationwidechildrens.org

Nota del Editor de *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*

Este artículo es publicado con la debida licencia del Editor de *JPGN*, como publicación secundaria en idioma español, de acuerdo con los requerimientos internacionales (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*).

MII) is a sensitive tool for evaluating overall gastroesophageal reflux disease, and particularly for permitting detection of nonacid reflux events. pH-MII technology is especially useful in the postprandial period or at other times when gastric contents are nonacidic. pH-MII was recently recognized by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition as being superior to pH monitoring alone for evaluation of the temporal relation between symptoms and gastroesophageal reflux. In children, pH-MII is useful to correlate symptoms with reflux (particularly nonacid reflux), to quantify reflux during tube feedings and the postprandial period, and to assess efficacy of antireflux therapy. This clinical review is simply an evidence-based overview addressing the indications, limitations, and recommended protocol for the clinical use of pH-MII in children.

Key words. Acid gastroesophageal reflux, bolus contact time, gastroesophageal reflux, gastroesophageal reflux disease, multichannel intraluminal impedance, nonacid gastroesophageal reflux.

El reflujo gastroesofágico (RGE), definido como el pasaje retrógrado de los contenidos gástricos al esófago, es un fenómeno fisiológico normal que ocurre en niños sanos varias veces por día después de las comidas y dura <3 minutos.¹ El RGE fisiológico simple se transforma en una enfermedad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), cuando causa síntomas y/o complicaciones molestas.²

En otros lactantes sanos, se ha informado una prevalencia de regurgitación del 50% a la edad de 0 a 3 meses, con un pico de 67% a los 4 meses y luego con una caída a <5% a la edad de 10 a 12 meses.^{3,4} Van Howe y Storms⁵ informaron que los síntomas de RGE, según lo medido por el Cuestionario Revisado de Reflujo Gastroesofágico en Lactantes, disminuyen con la edad en los primeros 6 meses de vida en lactantes por lo demás sanos.

Aunque la mayoría de los lactantes superan los síntomas de RGE, en algunos niños mayores los típicos síntomas de RGE como pirosis, dolor epigástrico y regurgitación persisten en 1,8% a 7,2% y 2,3% a las edades de 3 a 9 años y con una prevalencia de 5,2%, 5,0% y 8,2% a las edades de 10 a 17 años, respectivamente.⁶ La percepción por parte de los padres de los síntomas de RGE en sus niños mayores puede tener una prevalencia tan alta como

28% cuando se toman en consideración síntomas menos específicos como el dolor abdominal no focalizado.⁶ Este rango más amplio en los niños mayores probablemente se atribuye al repertorio cambiante de síntomas de RGE en comparación con los lactantes.⁷ Estudios recientes mostraron claramente que entre 2000 y 2005 la incidencia anual del diagnóstico de ERGE entre lactantes (1 año de edad o menor) se triplicó (de 3,4% a 12,3%) y aumentó alrededor de 30% a 50% en otros grupos de edad.⁸

Los niños con ERGE pueden presentar síntomas menores, como pirosis o regurgitación, o enfermedades más complicadas, como esofagitis erosiva, estenosis esofágica o esófago de Barrett.^{9,10} En un estudio de corte transversal retrospectivo, de un único centro se encontró que la frecuencia de esofagitis erosiva era levemente mayor en niños de sexo masculino y aumentaba con la edad sin variaciones significativas de acuerdo con la raza o el origen étnico. La hernia hiatal es la única observación endoscópica que predice la esofagitis erosiva.¹¹

La ERGE severa durante la infancia posee unos pocos factores de riesgo conocidos que incluyen desórdenes neurológicos como cuadriplejía espástica y parálisis cerebral,^{12,13} malformaciones congénitas como la atresia esofágica y la fístula traqueoesofágica,^{14,15} enfermedad pulmonar crónica^{16,17} y enfermedad extraesofágica.¹⁸

La ERGE se ha visto involucrada en varias complicaciones "extraesofágicas" como desórdenes de la alimentación y desórdenes respiratorios que incluyen asma, tos crónica, ronquera crónica, otros desórdenes laríngeos y neumonía recurrente.¹⁹⁻²²

La mayoría de los episodios de RGE ocurren durante las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI) no asociadas con la deglución.²³⁻²⁶ Estos episodios de reflujo se transforman en patológicos cuando se alteran los mecanismos de protección: eliminación insuficiente y neutralización del reflujo, vaciamiento gástrico demorado, anomalías en la restitución y reparación epitelial, y disminución de los reflejos neuro-protectores del tracto aéreo-digestivo.²⁷

MONITOREO DEL pH

El monitoreo intraluminal del pH esofágico mide la frecuencia y la duración de los episodios de reflujo esofágico ácido. Por convención, una caída del pH intraesofágico a <4,0 se considera como un episodio de reflujo ácido. Se eligió este corte inicial-

mente porque en adultos la pirosis inducida por la perfusión ácida del esófago generalmente ocurre a un pH <4,0.²⁸ El monitoreo del pH brinda una medición cuantitativa de la exposición al ácido esofágico con rangos normales establecidos: un índice de reflujo (IR) >7% se considera anormal, un IR <3% se considera normal y un IR entre 3% y 7% resulta indeterminado.²⁹ Debido a que la severidad del reflujo ácido patológico no se correlaciona consistentemente con la severidad del síntoma, es probable que exista una continuidad, de modo tal que los rangos normales se deberían considerar como guías para la interpretación más que como valores absolutos.

La sensibilidad y la especificidad del monitoreo del pH no están bien establecidas. De hecho, el monitoreo del pH tiene limitaciones significativas debido a su incapacidad para detectar el movimiento no ácido retrógrado del bolo en el esófago y, en particular, en lactantes que con frecuencia se alimentan con leche y/o fórmulas lácteas. Mitchell y col³⁰ encontraron que la mayoría de los episodios de reflujo pasaron sin ser detectados por el monitoreo del pH con sonda estándar aún después de ajustar los criterios para definir los episodios de reflujo ácido.

pH gástrico

Grant y Cochran³¹ evaluaron solamente lactantes pre-término alimentados con leche y encontraron una mediana del pH gástrico <4 para el 8,2% del tiempo (rango 2,0%-41,2%). Aún cuando se examinaron lactantes alimentados de modo estándar, Washington y col encontraron un pH gástrico <4 por aproximadamente el 40% del tiempo.³² Basándose en estos estudios, el pH gástrico es >4 durante, por lo menos, el 92% del tiempo. Si el reflujo ocurriera durante este tiempo, la sonda del pH no podría detectarlo.

Proporción de reflujo ácido y no ácido

Otros estudios mostraron que la ocurrencia de reflujo no ácido (pH ≥7) y/o levemente ácido (4 ≤ pH <7) varía entre el 45% y el 90% en niños y lactantes.³³⁻³⁶ En un estudio de 28 niños (edad promedio 6,5 ± 5,6 años) con síntomas respiratorios, Rosen y Nurko³⁴ encontraron que 45% de los eventos de RGE fueron no ácidos. Mousa y col informaron que el 48% de los eventos totales de RGE fueron no ácidos en lactantes con eventos que aparentemente ponían en riesgo la vida o apnea.³⁵ En una evaluación

de lactantes pretérmino con apnea, Magista y col³⁶ encontraron que el 76% de los eventos de reflujo fueron levemente ácidos (4 ≤ pH <7). En lactantes con síntomas respiratorios o regurgitación recurrente, Wenzl y col³³ informaron que los episodios de RGE fueron no ácidos (pH ≥4).

Relevancia del reflujo no ácido

En vista de datos recientes que sugieren una asociación entre el reflujo no ácido y los síntomas respiratorios,³³⁻³⁵ la incapacidad del monitoreo de pH para detectar el reflujo no ácido resultó ser perjudicial para el diagnóstico clínico. Por ejemplo, en un estudio de RGE y desórdenes respiratorios en lactantes, Wenzl y col³³ encontraron que el 78% de los episodios de RGE que se asociaron temporalmente con irregularidades en la respiración fueron no ácidos (pH ≥4). Más aún, en un estudio en niños (edad promedio 6,5 años) con síntomas respiratorios como tos, taquipnea y sibilancias, Rosen y Nurko³⁴ encontraron que los síntomas respiratorios ocurrieron más frecuentemente cuando el RGE era no ácido (pH ≥4). En consecuencia, la capacidad para determinar una correlación potencial entre RGE y síntomas extraesofágicos utilizando el monitoreo esofágico del pH sigue siendo discutible.

Técnica de impedanciometría

La impedanciometría intraluminal multicanal (IIM) detecta episodios de RGE basándose en los cambios en la resistencia eléctrica al flujo de una corriente eléctrica entre dos electrodos colocados en la sonda de IIM, cuando un bolo líquido, semisólido o gaseoso pasa entre ellos.

La combinación del monitoreo de pH esofágico y la impedanciometría (IIM-pH) ofrece varias ventajas en comparación con la sonda estándar de pH. Primero, es capaz de detectar reflujo independientemente del valor de pH. Segundo, es capaz de distinguir tragos (flujo anterógrado) de RGE auténtico (flujo retrógrado). Tercero, puede detectar con precisión la altura del reflujo. Cuarto, es capaz de determinar si el reflujo es líquido, gaseoso o mixto (ambos, líquido y gaseoso). Quinto, puede medir aún la asociación de síntomas con el RGE aún cuando el paciente esté tomando medicaciones supresoras del ácido gástrico. Este reflujo no ácido luego del tratamiento de supresión del ácido previamente había pasado inadvertido con el análisis estándar con la sonda de pH.³⁷

Protocolos para realizar IIM-pH en niños

El procedimiento de IIM-pH se puede realizar con un método ambulatorio o internado. El sistema ambulatorio ofrece un ambiente más fisiológico porque le permite al paciente movilizarse normalmente y realizar sus actividades de rutina, sin que los instrumentos voluminosos se lo impidan; esto permite la replicación de los síntomas en los pacientes. Por ejemplo, se pueden detectar síntomas "inducidos por el ejercicio" mientras el paciente trota o hace ejercicios en el gimnasio. Los pacientes usualmente realizan un ayuno mínimo de 3 horas antes del examen para evitar los vómitos y la aspiración durante la colocación del catéter.

Catéteres

En general, se utilizan varios catéteres "adecuados a la edad" para los estudios de impedanciometría. Los 3 catéteres que se utilizan más comúnmente son el infantil (0-2 años), el pediátrico (2-10 años) y el adulto (>10 años). Cada catéter tiene un diámetro de 2,13mm (6,4 French). Existen 7 sensores de impedancia colocados a lo largo de cada catéter. Cada sensor tiene forma de anillo cilíndrico de 4 mm. El segmento entre cada par de sensores, conocido como el espacio del sensor de impedancia, corresponde a 1 canal de registro de impedancia. La presencia de 7 sensores de impedancia da como resultado 6 canales de impedancia correspondientes. El electrodo de pH se coloca en el centro del espacio del sensor de impedancia más distante (catéteres infantiles y pediátricos) o en el espacio del sensor de impedancia que se encuentra inmediatamente más próximo a él (catéteres para adultos). Existen también catéteres con 2 puntos de medición de pH.

Están disponibles varios tipos de electrodos de pH: electrodos de antimonio, transistor de efecto de campo sensible a iones (TECSI) y de vidrio. *In vitro*, los electrodos de pH de antimonio y vidrio se ven afectados por diferentes componentes *buffer* y temperatura, respectivamente. *In vivo*, se obtienen tiempos de exposición al ácido significativamente mayores con electrodos de vidrio en comparación con los electrodos de antimonio y TECSI. Los electrodos TECSI producen mediciones estables *in vitro* y los resultados de las mediciones *in vivo* son los más precisos en cuanto al tiempo de exposición al ácido.³⁸

Dieta

Durante el estudio los pacientes tendrán que ali-

mentarse según su dieta común cada 3 a 4 horas, aunque se necesita evitar comidas y bebidas que contengan ácido. Debido a su capacidad para detectar el reflujo no ácido, el análisis de IIM-pH se puede realizar en lactantes y niños que requieran alimentación más frecuente o en pacientes que requieran alimentación continua por sonda. Los pacientes deberán evitar bebidas o comidas muy calientes o muy frías, jugos ácidos y bebidas carbonatadas. Las temperaturas extremas pueden interferir con la sensibilidad de la sonda de pH (por ejemplo, el calor aumenta la sensibilidad y el frío la disminuye).²⁹ Aunque la IIM puede diferenciar tragos de RGE, los tiempos de comida en general son excluidos del análisis excepto cuando a los pacientes se los está evaluando para determinar los síntomas relacionados con la alimentación. A diferencia del monitoreo esofágico del pH, a los pacientes se los puede alimentar ya sea en forma continua (hacia el estómago o yeyuno) o con bolos durante la prueba de IIM-pH. Debido a que estas alimentaciones no generan tragos y a que nada pasa de modo anterógrado por el catéter, es viable la interpretación de las ondas de impedancia durante los períodos de alimentación y con frecuencia resulta útil para determinar una posible relación entre los síntomas y la alimentación.³⁹

Colocación de la sonda

El catéter de IIM-pH se pasa al esófago generalmente por vía transnasal luego de un ayuno de 3 horas. Para lograr una colocación adecuada/correcta, se pueden utilizar métodos diferentes. La manometría esofágica, por ejemplo, se ha utilizado para ubicar el EEI y determinar su distancia desde las fosas nasales.⁴⁰ Existen otros métodos para colocar correctamente la sonda, como la fórmula Strobel⁴¹ para lactantes menores de 1 año (longitud desde las fosas nasales al EEI en centímetros = $5+0,252$ [altura]). En adultos, la colocación de la sonda se determina de modo más preciso utilizando manometría⁴² o endoscopia.⁴³

La precisión de los resultados obtenidos depende de la colocación correcta del electrodo de pH. Recomendamos un método que sea compatible con la experiencia y la pericia de los miembros de cada centro y la disponibilidad de equipamiento especial (por ejemplo, fluoroscopia, manometría). La colocación correcta del catéter se debe controlar mediante radioscopia durante un ciclo respiratorio

completo (porque el extremo del electrodo se mueve durante la inspiración y la espiración).

Uso de medicaciones supresoras del ácido

El interrogante de si al paciente se lo debe estudiar mientras está tomando medicaciones antirreflujo o no depende de las indicaciones del estudio mismo. El estudio se puede realizar con medicaciones bloqueadoras del ácido, en especial en pacientes intractables y cuando se está estudiando la asociación de los síntomas con el reflujo no ácido. Cuando se considera realizar una intervención farmacológica, al paciente se lo debe estudiar sin medicación antirreflujo. En general, el período de eliminación de las medicaciones antirreflujo es de 7 días para los inhibidores de la bomba de protones, 3 días para los antagonistas del receptor de histamina y 2 días para los proquinéticos.^{44,45}

Los estudios recientes en adultos son contradictorios en cuanto al valor clínico de realizar estudios de IIM-pH mientras se encuentra con o sin tratamiento de supresión del ácido. Zerbib y col⁴⁶ hallaron que la IIM-pH detectó la asociación de síntomas de RGE en alrededor de un 10% sobre una sonda de pH estándar en pacientes no tratados y de un 33% sobre una sonda de pH estándar durante el tratamiento con supresores de ácido. Hemmink y col⁴⁷ utilizaron la IIM-pH para estudiar a 30 pacientes adultos (tanto en tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones como sin él) para determinar si existía una correlación entre los estudios con respecto a la relevancia de la probabilidad de asociación de síntomas (SAP). Los autores encontraron concordancia en 14 pacientes; 7 pacientes tenían SAP negativas tanto con tratamiento como sin él y 7 pacientes tenían SAP positivas tanto con tratamiento como sin él. Entre los dos estudios, no hubo concordancia en 8 pacientes; 5 pacientes tenían una SAP positiva sin tratamiento (pero no con tratamiento) y 3 pacientes tenían una SAP positiva con tratamiento (pero no sin tratamiento). Debido a que hubo un índice mayor de positividad de SAP para los pacientes sin tratamiento, los autores sostienen que los estudios deberían realizarse sin tratamiento. No existen estudios pediátricos que aborden este tema y la práctica varía según la institución.

Uso de sondas nasogástricas durante el procedimiento

Si el estudio se necesita realizar con una sonda

nasogástrica (NG) en el lugar, entonces deberíamos estar atentos al hecho de que el número de episodios de reflujo puede ser artificialmente aumentado debido a la dilatación del EEI. Cuando una sonda NG pasa a través del EEI, el reflujo postprandial aumenta alrededor del 70% comparado con estudios donde la sonda se encuentra en posición nasoesofágica.^{48,49} Estos resultados se obtuvieron en niños con deterioro neurológico; aquellos que fueron alimentados con sondas NG experimentaron más reflujo postprandial que los pacientes alimentados oralmente. Más aún, más de la mitad de los eventos de reflujo en pacientes alimentados con sonda NG fueron no ácidos y, en consecuencia, habrían pasado inadvertidos si se hubiera utilizado solamente una sonda de pH.⁵⁰

Chupetes

Los chupetes estimulan el flujo de la saliva y las contracciones descendentes del esófago, reduciendo de este modo el tiempo que lleva mover el fluido gástrico de nuevo hacia donde pertenece. Sin embargo, no existe evidencia estadísticamente significativa que apoye el uso del chupete para reducir el reflujo.⁵¹ Una de las complicaciones de succionar un chupete durante la prueba de la IIM-pH es que la succión resulta en una sucesión rápida de tragos que son visibles en todos los canales de impedancia. Esto hace que sea extremadamente difícil detectar los episodios de reflujo y pueda resultar en un autoescaneo que detecte reflujo falsamente. Como consecuencia, se debería limitar el uso del chupete o, si no fuera posible, se necesitaría revisar el trazado manualmente para asegurarse de que sean borrados los eventos de reflujo falsos positivos.

Goma de mascar

Existe una nueva investigación que muestra que la goma de mascar luego de la comida reduce el ácido en el esófago y mitiga los síntomas de pirosis en personas con problemas de reflujo crónico. El chicle estimula la producción de saliva, que teóricamente funciona para neutralizar el ácido remanente en la laringe y en el esófago.⁵² Como ocurre con la succión del chupete, se debería limitar el uso del chicle debido al número incrementado de tragos que produce.

CPAP

Se ha demostrado que la presión nasal continua

positiva en la vía aérea (CPAP nasal) reduce significativamente el reflujo. Los estudios en adultos con síndrome de apnea del sueño obstructiva y reflujo han demostrado una disminución significativa de episodios de reflujo durante el tratamiento con CPAP nasal.^{53,54} En consecuencia, los niños y lactantes que dependen de la CPAP nasal no son candidatos para la evaluación mediante el monitoreo de IIM-pH.

Definiciones utilizadas en el análisis de la impedanciometría

Episodios de reflujo

La impedancia se mide en ohms. Según la opinión de los expertos, un episodio de reflujo por impedancia se define como una caída en la impedancia

intraluminal de $\leq 50\%$ desde el valor basal que progresa de modo retrógrado a través de 2 o más de los canales más distantes. Un episodio se considera ácido (RGEA) cuando el pH esofágico disminuye y permanece en ≥ 4 durante al menos 5 segundos. Un episodio se considera no ácido (RGENA) cuando el pH aumenta, permanece sin cambios o disminuye por < 1 unidad de pH mientras permanece ≥ 4 (Figuras 1 y 2).⁵⁵

Los datos en adultos han sugerido que la categoría de reflujo no ácido sea dividida en reflujo levemente ácido (≤ 4 pH < 7) y reflujo no ácido (pH ≥ 7). Actualmente, no existen estudios de resultados para determinar si subdividir el reflujo en tres categorías tiene alguna relevancia clínica. En consecuencia, la IIM-pH permite la detección de tres eventos principales de reflujo: reflujo ácido detectado tanto por

Figura 1. Evento de reflujo gastroesofágico no ácido.

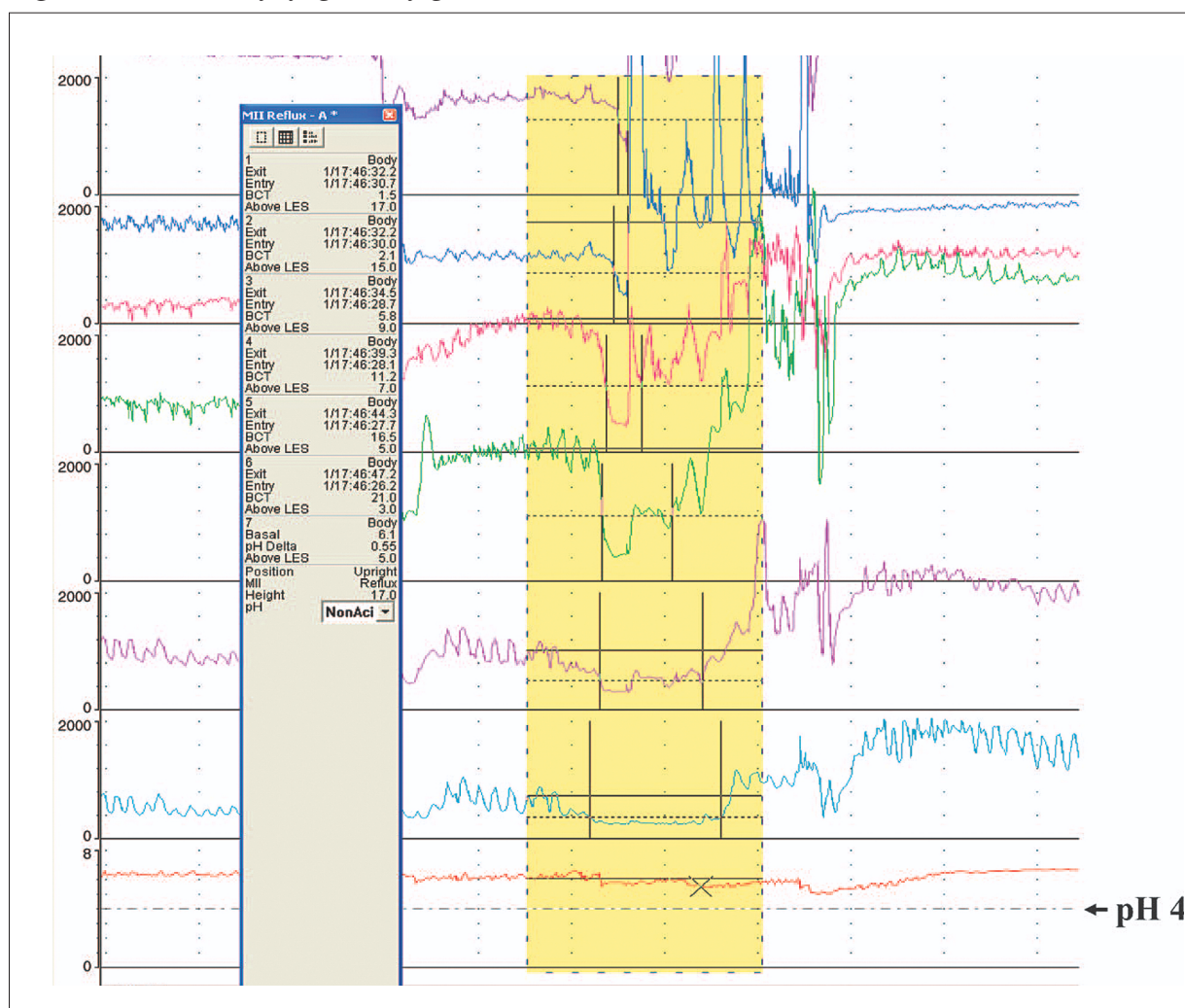
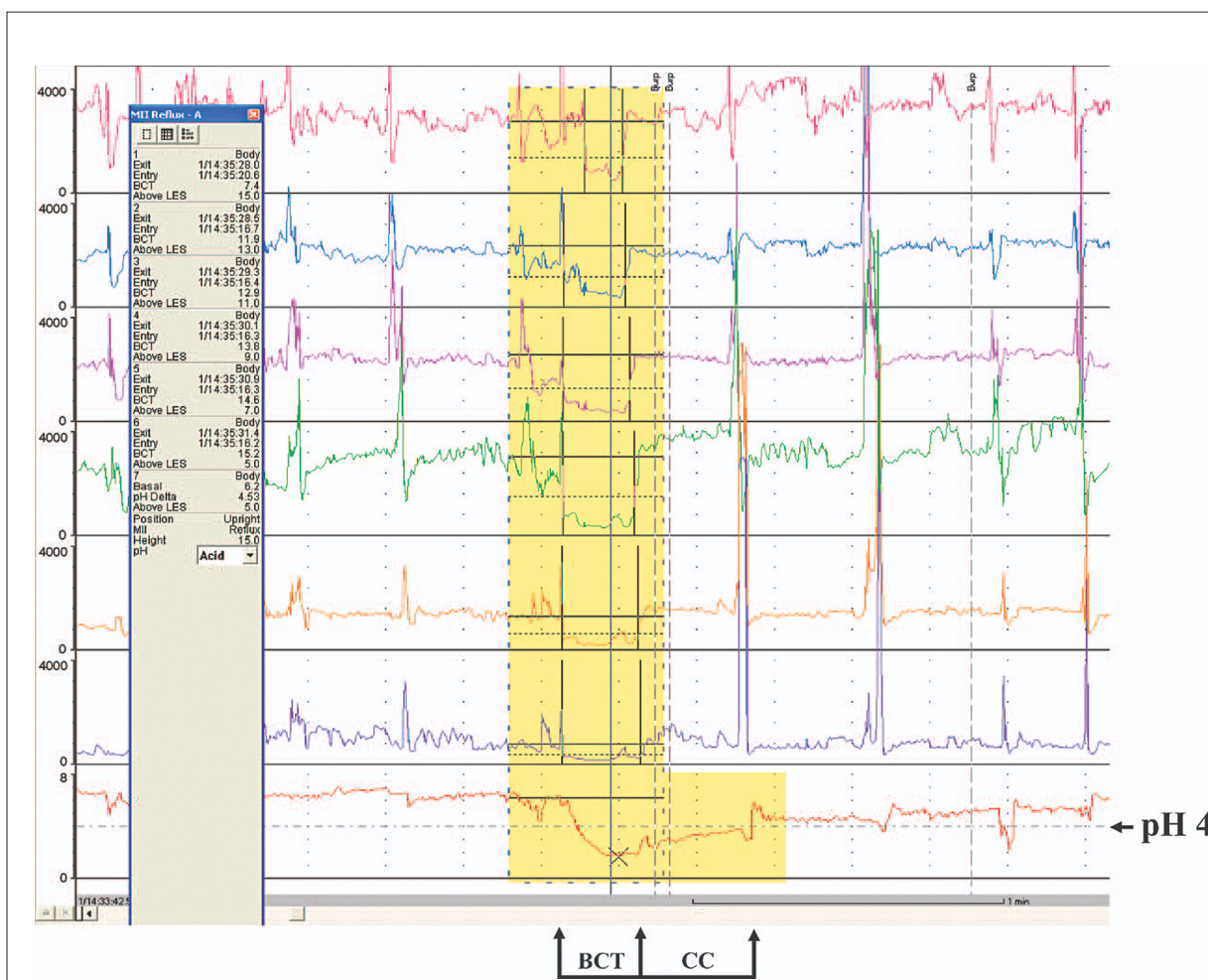


Figura 2. Evento de reflujo gastroesofágico ácido.

electrodo de pH como por sensores de impedancia, reflujo no ácido detectado solamente por sensores de impedancia y episodios solo de pH que se detectan exclusivamente mediante el electrodo de pH y no por los sensores de impedancia.

Características del reflujo no ácido

Las características del reflujo no ácido pueden diferir considerablemente a lo largo de un período de 24 horas. En gran medida, esta variación se ve afectada por la alimentación y la edad del sujeto. Sifrim y col⁵⁶ evaluaron el reflujo postprandial en 30 adultos sanos como grupo control y 28 pacientes con ERGE. Los investigadores informaron que el índice de reflujo no ácido fue similar en pacientes con ERGE (mediana de 11 [rango 8-16]/24 horas) y grupo control (mediana de 13 [rango 8,5-19]/24 horas).⁵⁶ Además, el reflujo no ácido comprendió un tercio de todos los eventos de reflujo en ambos grupos y ocu-

rrió con frecuencia de modo prematuro después de una comida (dentro de los 30 minutos aproximadamente).⁵⁶

Es más probable que el reflujo no ácido ocurra durante la alimentación y durante la primera hora postprandial. Condino y col⁵⁷ encontraron que en lactantes (edad promedio de 7 meses, rango 2-11 meses) con síntomas de RGE, la proporción de reflujo no ácido disminuyó de 61% durante la primera hora postprandial a 39% durante la segunda hora postprandial y finalmente a 29% después de 2 horas postprandiales. Más aún, los eventos de reflujo no ácido ocurrieron con mayor frecuencia en niños más jóvenes. El 54% de los episodios de RGE fueron del tipo no ácido en lactantes de 2 a 3 meses de edad y el 45% en lactantes de 8 a 11 meses de edad.

Con respecto a la migración proximal del reflujo no ácido, los datos disponibles muestran que la altura del reflujo varía considerablemente con la edad

del paciente. En pacientes adultos, Shay y col⁵⁸ informaron que, en 60 adultos sanos, el 24% del RGE no ácido alcanzó el esófago proximal en comparación con el 34% de RGE ácido. Contrariamente, Rosen y Nurko³⁴ encontraron que en niños (edad promedio al momento del estudio de 6,5 años) con síntomas respiratorios persistentes, el 75% del RGE no ácido alcanza el esófago proximal en comparación con solo el 8,8% de RGE ácido. En un estudio de 16 niños neurológicamente deteriorados (mediana de edad 23 meses) (9 alimentados por vía NG, 7 alimentados oralmente) utilizando registros de IIM-pH de 12 horas, Del Bueno y col⁵⁰ encontraron que el 52,4% de aquellos episodios de RGE que alcanzaron el esófago proximal fueron episodios de reflujo no ácido. En un estudio de lactantes (mediana de edad 4 meses, rango 1-19 meses), Mousa y col³⁵ encontraron que el reflujo ácido alcanzó la hipofaringe significativamente con más frecuencia ($P = 0,018$) que el reflujo no ácido.

Con una cantidad cada vez mayor de estudios que demuestran una posible asociación entre el RGE no ácido y los desórdenes respiratorios,^{33-35, 59} la necesidad de desarrollar e implementar una estrategia de tratamiento resulta crucial.

Eventos de reflujo gastroesofágico ácido solamente con pH

El uso de la IIM-pH revela una clase única de evento de reflujo ácido donde las caídas en el pH intraluminal en el esófago distal no corresponden a las caídas coordinadas en la impedanciometría. Estos eventos de "pH solamente" (EPS) ocurren regularmente en lactantes y se ha encontrado que contribuyen de modo significativo a la exposición total del ácido esofágico debido al reflujo.⁶⁰⁻⁶²

Se han sugerido varios mecanismos para los EPS. En el primer mecanismo, se ha sugerido que algunos EPS pueden ser el resultado de episodios de reflujo ácido de columna corta que ascienden solo hasta el canal de impedancia más distante (canal 6, la ubicación del electrodo de pH en el catéter infantil y pediátrico) o quizás aún en la mitad de camino en el próximo canal (canal 5, la ubicación del electrodo de pH para los catéteres de adulto).⁶² En cualquier caso, la extensión del ascenso proximal de estos eventos ácidos de columna corta no sería suficiente para que la IIM-pH la detecte. En el segundo mecanismo posible, se ha sugerido que algunos EPS pueden ser el resultado de episodios de bajo volumen de

reflujo ácido; dichos episodios serían suficientes para registrar una caída del pH a $< \text{pH } 4$ pero no alcanzarían un volumen de umbral de detección por impedancia.^{63,64} Se ha sugerido en el tercer mecanismo posible que algunos EPS pueden ser los residuos de episodios previos de reflujo ácido detectables por impedancia que no se eliminaron completamente.⁶¹ En el cuarto, se ha sugerido que algunos EPS pueden ser el resultado de un acortamiento esofágico al tragar o de espasmos esofágicos;⁶⁴ el acortamiento esofágico puede resultar en ocasiones en un movimiento descendente del catéter a través del EEI dentro del contenido ácido del estómago proximal.⁶⁵⁻⁶⁹ En el quinto, la literatura sobre adultos ha sugerido que los EPS pueden ser artefactos por el tragado de contenidos ácidos o relajaciones del EEI al tragar que permiten que ingresen pequeñas cantidades de ácido al esófago distal. Rosen y col⁶² examinaron 700 EPS de los cuales el 45% no estaba asociado con los tragos, mientras que el 55% sí lo estaba.

La duración de los EPS es el período durante el cual el pH intraluminal en el esófago distal permanece a < 4 . La duración mínima es de 5 segundos. Las cadenas de EPS separadas por períodos de latencia de < 5 segundos se consideran como un evento continuo único.

Composición del reflujo

La composición del reflujo puede ser importante desde el punto de vista clínico porque algunos datos sugieren que ciertos tipos de reflujo pueden predisponer a los pacientes a tener episodios sintomáticos de RGE. Por ejemplo, los eventos de reflujo gaseoso con acidez leve parecen ser más comunes entre pacientes con lesiones laríngeas atribuidas al reflujo en comparación con pacientes con ERGE y controles.⁷⁰ Al momento de la evaluación para determinar la asociación de síntomas de RGE, Loots y col⁷¹ encontraron que cuando se incluyó el RGE de bolo gaseoso en el análisis, aumentó la cantidad de pacientes con hallazgos positivos de síntomas. Este hallazgo positivo basado en el método de detección de RGE concordó tanto en lactantes como en niños; con más frecuencia, los lactantes tuvieron más síntomas positivos que los niños. La presencia de gas, sin embargo, puede brindar un entendimiento clínico importante tal como la presencia de aerofagia, que puede enmascarse como ERGE.

Extensión proximal de la migración del reflujo

El monitoreo por impedanciometría permite la medición de la altura proximal alcanzada por el reflujo. En general, la altura alcanzada por el reflujo se considera ubicada hacia el esófago distal si está confinado a los dos canales de impedancia más distales (canales de impedancia 5 y 6). El reflujo se considera proximal si alcanza ya sea uno de los canales más proximales o ambos (canales 1 y/o 2).

Eliminación del reflujo gastroesofágico

La IIM-pH permite la medición del intervalo de tiempo requerido para que el episodio de reflujo se elimine del esófago (tiempo de eliminación). Se puede determinar tanto la eliminación del reflujo detectada por impedanciometría como la eliminación del reflujo detectada por el electrodo de pH. La eliminación de muchos eventos de RGE ácido ocurre en dos fases: la primera fase es referida como eliminación del volumen (también mencionada como tiempo de eliminación del bolo o tiempo de contacto con el bolo); y la segunda fase es la eliminación química (EQ).⁷² Durante la eliminación del volumen, la cantidad de bolo refluído se extrude desde el esófago por deglución y peristaltismo (primario y secundario). Durante la EQ, la mucosa esofágica acidificada se neutraliza al tragar saliva rica en bicarbonato y posiblemente secreciones esofágicas que pueden incluir bicarbonato y proteína.^{69,73,74} La duración de la eliminación del volumen es el período durante el cual la impedancia intraluminal en el esófago distal es <50% de la impedancia basal. La duración de la EQ es el período que comienza en el momento en que se completa la eliminación del volumen y termina en el momento en que el pH intraluminal en el esófago distal regresa al pH4. La duración total de estos eventos de reflujo ácido de "dos fases" es la suma de la eliminación del volumen y de los componentes de la EQ.^{61,72} Algunas veces, la EQ ocurre de modo concurrente con el contacto del bolo; la duración de estos eventos de reflujo ácido de "fase única" se considera como la duración de la eliminación del volumen.^{61,72}

ANÁLISIS

Análisis del *software*

El uso de la tecnología de IIM-pH en la práctica clínica demanda mucho tiempo debido a que la evaluación manual de los trazos de impedancia requiere una vasta experiencia. Para un análisis visual, se

analizan los marcos consecutivos de 2 a 4 minutos, que representan 360 a 720 cuadros para un registro de 24 horas. La duración del análisis va de 1 a 3 horas dependiendo de la experiencia del investigador y la cantidad de episodios de reflujo a analizar.

Se ha validado el *software* (*AutoScan* [versión 5.0.9]/*BioView Analysis*, *Sandhill Scientific*, *Highlands Ranch*, CO) contra el análisis visual y es el más utilizado; en forma global, mostró una buena concordancia; sin embargo, hubo una evaluación imprecisa de asociación entre episodios no ácidos y síntomas en el 20% de los casos debido a la detección de más episodios de RGENA que en el análisis visual.⁷ No existen informes para determinar cuán preciso es el *software* en las poblaciones pediátricas.

Más recientemente, *Medical Measurement Systems* (Sistemas Médicos de Medición) ha desarrollado un *software* comercial alternativo (*Ohmega*; *Dover*, NH), pero todavía no existen estudios de validación que demuestren cómo funciona el *software* en comparación con el análisis manual.

Indicaciones y limitaciones del análisis con IIM-pH

Las discusiones en la literatura sugieren que la IIM-pH detecta más eventos de reflujo que el monitoreo de pH solo. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que hayan determinado si la detección adicional, en especial de reflujo no ácido, cambia el resultado o influye en el tipo de terapia utilizada para tratar a los pacientes.

Actualmente, el análisis de la IIM-pH está indicado clínicamente para pacientes intratables con síntomas discretos tales como dolor torácico o abdominal, tos, eventos que aparentemente amenazan la vida, apnea, atragantamiento y estridor intermitente. También existe una aplicación importante de la impedanciometría para determinar la correlación entre los síntomas y el reflujo en pacientes que no hayan respondido al tratamiento o en pacientes en los que puede haber una asociación entre los síntomas y los eventos de reflujo no ácido. Más aún, existe una clara indicación para pacientes que se alimentan mediante sonda ya que la mayoría del reflujo durante la alimentación por sonda es no ácida.⁷⁵ Otro uso es para medir la eficacia de las medicaciones supresoras del ácido; debido a su capacidad para registrar los bolos de aire que transitan a través del esófago, la IIM resulta una herramienta valiosa para diferenciar a los pacientes con aerofagia de los pacientes con RGE.

Validación y reproducibilidad

Los estudios que combinan el monitoreo por impedanciometría con videofluoroscopia, el tránsito del bolo y las mediciones de presión han validado la precisión de la impedanciometría para medir y evaluar el tránsito esofágico del bolo.⁷⁶ Se encontró que la impedanciometría fue sensible a la detección del flujo intraluminal. Las pequeñas cantidades (0,1 ml) de líquido tragado provocan variaciones de impedancia intraluminal en neonatos;⁷⁷ sin embargo, no se ha informado la evaluación de la actividad motora del esófago en niños que experimentan síntomas esofágicos (por ejemplo, disfagia, desórdenes en la deglución, dolor torácico) por IIM en estudios de resultados con intervención.

La reproducibilidad diaria de los registros de la IIM-pH de 24 horas es relativamente escasa en niños.⁷⁸ Contrariamente, se ha informado que la reproducibilidad fue bastante buena en adultos (cantidad de eventos, acidez global y composición líquido-gaseosa del reflujo) durante los estudios de IIM-pH de 24 horas⁴⁶ así como también los registros postprandiales de 90 minutos (cantidad total de reflujo).⁷⁹ Durante los estudios de 3 a 6 horas en prematuros, se ha informado que la IIM-pH tuvo un alto nivel de concordancia intra e interobservador.⁸⁰ No se han informado estudios de concordancia del observador durante los registros de IIM-pH de 24 horas.

Valores normales

Se han informado valores normales de IIM-pH en lactantes prematuros⁸¹ y adultos^{46,58,82} (Tabla 1). En 2004, Shay y col⁵⁸ realizaron un estudio multicéntrico de 60 voluntarios sanos y determinaron los valores "normales" de referencia en la evaluación de los resultados de monitoreo por IIM-pH. Los autores utilizaron los hallazgos de percentilo 95 como el límite superior al normal para los parámetros de IIM-pH de 24 horas a los 5 y 15 cm por encima del

EEI; los límites superiores al normal para el reflujo total, ácido, levemente ácido y no ácido fueron 73, 55, 26 y 1, respectivamente.⁵⁸ Zerbib y col⁴⁶ encontraron cantidades similares en adultos normales cuyos límites normales superiores para adultos sanos para el reflujo total, ácido, levemente ácido y no ácido fueron 75, 50, 33 y 15, respectivamente.

Por el contrario, Zentilin y cols⁸² postularon que existe la necesidad de una mejor definición de valores normales relativos a la composición de la comida, su contenido energético y el tiempo; su estudio de 25 adultos italianos sanos (mediana de edad 29 años, rango 22-67 años) en dieta mediterránea y sin síntomas de reflujo produjo resultados diferentes. Los investigadores encontraron que la mitad de los eventos de reflujo fueron episodios levemente ácidos. Esto contradice los resultados obtenidos por Shay y col⁵⁸ y Zerbib y col,⁴⁶ quienes encontraron que solo un tercio de los eventos totales de reflujo fueron levemente ácidos. Los autores concluyeron que su estudio brindó valores normales de monitoreo de la IIM-pH que son adecuados para países en los que los hábitos dietarios de la población son similares a aquellos de los italianos.

Los valores normales que se informaron para lactantes pretérmino varían sustancialmente de los valores observados para la población de adultos. En un estudio de lactantes pretérmino sanos, López-Alonso y col⁸¹ informaron una mediana de 71 eventos de reflujo, 73% de los cuales se consideraron levemente ácidos y 25%, ácidos. En este estudio, el percentilo 95 para los eventos totales fue 100 con un límite superior normal para el porcentaje de reflujo ácido de 52% y para el porcentaje de reflujo levemente ácido, de 98%. Rosen y col⁸³ compararon los pacientes con esofagitis eosinofílica (n=10) y los pacientes del grupo control (pacientes con registros normales de pH, biopsias esofágicas normales y sin síntomas gastrointestinales; n=10) y encontraron que el percentilo 95 para los eventos totales en los pacientes con esofagitis eosinofílica y los pacientes

Tabla 1. Parámetros normales de los estudios de impedanciometría esofágica.

Referencias	Mediana de la edad (rango)	Índice de RGEA, %	Mediana del n° total de RGE (n)	Mediana del % del total que fueron RGEA	Distancia de la sonda de pH desde el EEI, cm	% que alcanza al esófago proximal
Lopez-Alonso y col (81)*	Mediana de la gestación 32 sem (12 días ATOS)	5,59	71	25,4	2	90
Shay y col (58)	39 a (22-62 a)	1,2	30	18	5	58
Zerbib y col (46)	35 a (18-72 a)	1,6	44	22	5	22

RGEA = reflujo gastroesofágico ácido; RGE = reflujo gastroesofágico; EEI = esfínter esofágico inferior.
*El estudio se realizó con una sonda nasogástrica en el lugar.

control fue 80 y 69, respectivamente, que es similar a los datos en adultos.⁸³ Se necesitan estudios más amplios para confirmar el rango de valores normales en niños.

Para evaluar con precisión el RGE utilizando la IIM-pH, se debería identificar una definición estándar de valores normales para el monitoreo de IIM-pH. La falta de valores normales y la alta variabilidad diaria de la IIM-pH en los niños limitan actualmente la utilidad de la cantidad de episodios de reflujo. Hasta la fecha, el análisis de asociación de síntomas con el reflujo es el único método que puede identificar una posible asociación entre RGE y un síntoma de vida corta con un comienzo repentino, tal como tos, regurgitación, dolor torácico y apnea.

Impedanciometría para evaluar la eficacia de la medicación o del tratamiento

La IIM-pH puede ser una herramienta útil para evaluar el efecto de los tratamientos de reflujo. Utilizando la IIM-pH, Orr y col⁸⁴ encontraron que el uso del esomeprazol redujo los eventos globales de reflujo pero los eventos de reflujo no ácido eran los que tenían más probabilidades de ocurrir durante el tratamiento. De modo similar, Mainie y col⁸⁵ informaron sobre 12 adultos con frecuente ardor de estómago que se estudiaron durante el período postprandial. El tratamiento con la droga supresora del ácido omeprazol dio como resultado una reducción significativa en el número de eventos de reflujo ácido, pero hubo un cambio de reflujo ácido a no ácido tal que el número total de eventos de reflujo no cambió.⁸⁵ En un esfuerzo por encontrar un tratamiento que efectivamente trate el reflujo no ácido, Vela y col⁸⁶ evaluaron el efecto del baclofen, un antagonista del ácido γ -aminobutírico que reduce las relajaciones temporales del EEI, tanto en el reflujo ácido como no ácido y sus síntomas asociados. Los autores encontraron que el uso de baclofen redujo tanto el RGE postprandial ácido como no ácido y sus síntomas asociados.

En pediatría, existen escasos datos terapéuticos. Un estudio reciente de tratamiento con famotidina en lactantes (mediana de edad 5,3 meses, rango 1,3-10,5 meses) con RGE mostró una reducción en la cantidad de episodios de regurgitación y disminuyó el tiempo del llanto.⁸⁷ Sin embargo, muchos lactantes experimentaron efectos adversos neurológicos incluyendo irritabilidad aumentada, anorexia y somnolencia.

Se ha utilizado alimentación yeyunal en pacientes con ERGE; sin embargo, un estudio reciente informó que la alimentación yeyunal puede no reducir la frecuencia de episodios de RGE. Rosen y col⁷⁵ informaron que en un grupo de niños (edad promedio 75 ± 62 meses) ocurrieron significativamente más eventos de reflujo durante la alimentación yeyunal que durante los intervalos entre alimentaciones. Sin embargo, hubo pocas internaciones relacionadas con la ERGE después del comienzo de la alimentación yeyunal y no hubo diferencias significativas entre la altura y la cantidad de eventos de reflujo entre pacientes con alimentación yeyunal y pacientes alimentados oralmente, todos con ERGE.⁷⁵ Rosen y col⁷⁵ concluyeron que las complicaciones de la ERGE pueden estar asociadas con otras características de la ERGE que no sean la altura del reflujo ni la cantidad de eventos de reflujo.

De modo similar, se ha utilizado el análisis de la IIM-pH para evaluar los tratamientos no invasivos, tales como el posicionamiento del cuerpo y el espesamiento de las alimentaciones. Utilizando la IIM-pH, Wenzl y col³⁹ estudiaron 14 lactantes que recibieron alimentación espesa y delgada de modo alternativo. Los autores encontraron que la cantidad de alimento que se regurgitó fuera de la boca se redujo con la alimentación espesa, pero la cantidad de eventos de reflujo y la altura de los eventos de reflujo no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos.⁴⁵ Covaglia y col⁸⁸ estudiaron 5 lactantes pretérmino que recibieron alternativamente MBM delgada y MBM que se espesó con almidón y encontraron que la alimentación espesa no redujo la cantidad de reflujo total, ácido o no ácido.

Se han realizado varios estudios en lactantes para determinar el efecto de la posición sobre el reflujo. Los estudios realizados por Omari y col,⁸⁹ Wijk y col⁹⁰ y Corvaglia y col⁹¹ en lactantes pre-término en las posiciones decúbito lateral derecho e izquierdo encontraron que, durante el período postprandial, hubo un reflujo significativamente mayor en la posición decúbito lateral derecho.

Análisis de la asociación de síntomas

Con frecuencia en la literatura se ha enfatizado demasiado la importancia de determinar si el reflujo de un paciente es patológico o está dentro de los límites fisiológicos, pero la presencia de reflujo patológico no brinda evidencia con respecto a la causa de los síntomas. Más aún, debido a que no existen datos normativos pediátricos de la IIM-pH, uno de

los usos principales para el análisis de la IIM-pH en niños es la correlación de síntomas, que no depende de los valores absolutos de corte para normal versus anormal.

Hasta la fecha, el análisis de la asociación de síntoma con el reflujo es el único método que puede identificar adecuadamente la asociación entre el reflujo y los síntomas de vida corta con comienzo repentino, tal como pirosis, regurgitación, dolor torácico y tos. Para otros síntomas que no tienen tiempos claros de comienzo y fin, tales como laringitis crónica, otitis media, neumonía recurrente, ronquera o sensación de globo, la utilidad de la IIM-pH todavía sigue siendo incierta.

Se han utilizado distintos métodos para cuantificar el índice de asociación entre RGE y los diferentes síntomas.

1. El índice de síntomas (IS) se define como el porcentaje de episodios de síntomas que están relacionados con el reflujo: [(cantidad de episodios de síntomas relacionados con el reflujo ÷ cantidad total de episodios de síntomas) x 100%].⁹² Actualmente, el umbral óptimo para el IS es 50%. El IS y la exposición al ácido esofágico no necesariamente se correlacionan. Cuanto más alta es la frecuencia del reflujo durante el tiempo de registro, mayor es la probabilidad de que un síntoma se asocie con el reflujo solamente por casualidad. Por esta razón, se propuso el índice de sensibilidad del síntoma (ISS) como parámetro adicional.
2. El ISS se define como el porcentaje de episodios de reflujo asociados con el síntoma: [(episodios de reflujo asociados con episodios de síntomas ÷ cantidad total de episodios de reflujo) x 100%].⁹³

Los valores del ISS $\geq 10\%$ se consideran como positivos. El cálculo tanto del IS como del ISS puede producir resultados discordantes. Tanto el IS como el ISS dependen de una asociación temporal entre el reflujo y los síntomas, y esta asociación temporal requiere que el clínico o el investigador elijan, de algún modo arbitrario, una ventana de tiempo durante la cual los síntomas se consideran como "relacionados" con el reflujo. Los estudios en adultos han sugerido que la ventana de tiempo óptima es de 2 minutos, pero esta definición se basa en estudios de estadística más que de resultados. Para determinar la ventana óptima se necesita identificar la ventana del síntoma que predice la respuesta al tratamiento de supresión del ácido o a la funduplicación.

3. El método SAP/regresión se utiliza para abordar las limitaciones del IS y el ISS (por ejemplo, ambos están influidos contundentemente por la frecuencia ya sea de los síntomas o del reflujo). La SAP determina si la correlación reflujo-síntoma es estadísticamente significativa.⁹⁴ La SAP se calcula dividiendo los datos de 24 horas en intervalos consecutivos de 2 ó 5 minutos.³⁵ Entonces, para cada intervalo, se determina si ocurrió el reflujo (R-) dando la cantidad de segmentos de 2 minutos con reflujo (R+ total) y la cantidad total de segmentos sin RGE (R- total). También se verifica la presencia y la ausencia de síntomas (S): catalogado (S+ total) y sumado (S-). El estudio de 24 horas se divide en 4 tipos de segmentos: R+S+, R+S-, R-S+, y R-S-. Entonces, se utiliza el *test* exacto de Fisher para calcular la probabilidad (P) para cada síntoma. Por convención estadística, una SAP de >95% es positiva. La SAP es un pa-

Figura 3. Diagrama del análisis de regresión. Relación temporal entre la frecuencia y la duración del reflujo gastroesofágico (RGE) y los episodios de tos. Las ondas azul y roja representan los episodios de reflujo gastroesofágico no ácido y ácido, respectivamente. Las ondas verdes representan los episodios de tos.

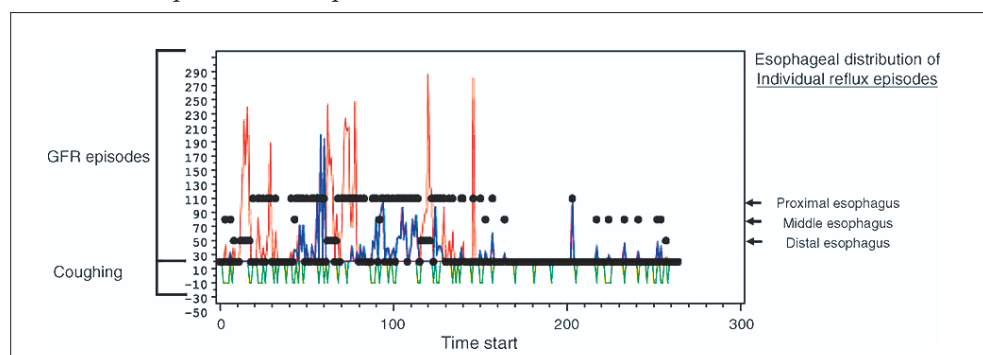


Tabla 2. Comparación entre los métodos para analizar la asociación entre el reflujo gastroesofágico y otros síntomas.

	IS	ISS	SAP
Definición	Porcentaje de episodios de síntomas asociados con reflujo	Porcentaje de episodios de reflujo asociados con síntomas	Cálculo de la relación estadística entre episodios de síntomas y de reflujo utilizando el test exacto de Fisher
Umbral (positivo)	50%	10%	95%
Ventaja	Parámetro simple y comprensible, fácil de calcular	Parámetro simple y comprensible, fácil de calcular	Mejor relación entre síntomas y reflujo; utiliza todos los parámetros
Desventaja	No considera la cantidad total de episodios de reflujo	No considera la cantidad total de episodios de síntomas	El cálculo manual es difícil

SAP = probabilidad de asociación de síntomas; IS = índice de síntomas; ISS = índice de sensibilidad del síntoma.

rámetro estadístico que cuantifica la probabilidad de que la distribución observada no sea provocada accidentalmente. Sin embargo, como ocurre con todos los demás análisis estadísticos por asociación, una relación estadísticamente significativa entre 2 parámetros no necesariamente implica causalidad.

El análisis de regresión también se informa en la literatura con resultados paralelos a la SAP (Figura 3). La Tabla 2 compara las ventajas y desventajas de cada método de análisis para la asociación entre el RGE y otros síntomas.

CONCLUSIONES

La IIM-pH es una herramienta sensible para evaluar el reflujo en forma global y permite especialmente la detección de eventos de reflujo no ácido. La Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) reconocieron recientemente a la IIM-pH como un método superior al monitoreo de pH solo para evaluar las relaciones temporales entre los síntomas y el RGE.² La tecnología de la IIM-pH resulta útil especialmente durante el período postprandial o en otros momentos en los que los contenidos gástricos no son ácidos.

En la actualidad, en niños, la IIM-pH se utiliza principalmente para estudiar a pacientes intratables para establecer si el reflujo no ácido contribuye con los síntomas, para correlacionar los síntomas con el reflujo (particularmente el reflujo no ácido), para cuantificar el reflujo durante la alimentación por sonda y el período postprandial, y para evaluar la eficacia del tratamiento antirreflujo. Su uso está limitado para determinar si un paciente tiene cantidades patológicas de reflujo no ácido porque todavía existen valores normales limitados en pediatría.

También está limitado para determinar el grado de reflujo en pacientes con desórdenes de la motilidad o esofagitis severa debido a los limitados datos existentes en dichas circunstancias y para evaluar el rol del reflujo en pacientes con síntomas atípicos sin distinción del tiempo de comienzo y de finalización, tales como laringitis.

Referencias

1. Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. A global evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. Am J Gastroenterol 2009;104:1278-95.
2. Vandenplas Y, Rudolph C, Di 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). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009;49:498-547.
3. Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. J Pediatr 2005; 146:S3-12.
4. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based study. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:569-72.
5. Van Howe RS, Storms MR. Gastroesophageal reflux symptoms in infants in a rural population: Longitudinal data over the first six months. BMC Pediatr 2010;10:7.
6. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood. Arch Pediatr Adolesc Med 2000;154:150-4.
7. Gold BD. Gastroesophageal reflux disease: could intervention in childhood reduce the risk of later complications. Am J Med 2004;117:23S-9S.
8. Nelson SP, Kothari S, Wu EQ, et al. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy. J Med Econ 2009;12:348-55.
9. Hungin AP, Raghunath A, Wiklund I. Beyond heartburn: a review of the spectrum of reflux-induced disease. Fam Pract 2005;22:591-603.

10. El-Serag HB, Johanson JF. Risk factors for the severity of erosive esophagitis in *Helicobacter pylori*-negative patients with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:899-904.
11. El-Serag HB, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:470-80.
12. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;92:118-24.
13. Sonnenberg A, El-Serag HB. Clinical epidemiology and natural history of gastroesophageal reflux disease. *Yale J Biol Med* 1999;72:81-92.
14. Jones R. Gastro-oesophageal reflux disease in general practice. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1995;211:35-8.
15. Bretagne JF, Honnorat C, Richard-Molard B, et al. Comparative study of characteristics and disease management between subjects with frequent and occasional gastro-oesophageal reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:607-16.
16. Locke GR, Talley NJ, Fett SL, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
17. Jones R, Ballard K. Healthcare seeking in gastro-oesophageal reflux disease: a qualitative study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:269-75.
18. Garca Rodriguez LA, Perez Gutthann S. Use of the UK general practice research database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:419-25.
19. Poelmans J, Tack J. Extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux. *Gut* 2005;54:1492-9.
20. Tolia V, Wuerth A, Thomas R. Gastroesophageal reflux disease. Review of presenting symptoms, evaluation, management, and outcome in infants. *Dig Dis Sci* 2003;48:1723-9.
21. Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2003;115:39S-44S.
22. Irwin RS, Madison JM. Anatomical diagnostic protocol in evaluating chronic cough with specific reference to gastroesophageal reflux disease. *Am J Med* 2000;108:126S-30S.
23. Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997;113:399-408.
24. Dent J, Holloway RH, Tooouli J, et al. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1998;29:1020-8.
25. Werlin SL, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1980;97:244-9.
26. Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(Suppl 1):S21-3.
27. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:119-36.
28. Tuttle SG, Grossman MI. Detection of gastro-esophageal reflux by simultaneous measurement of intraluminal pressure and pH. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;98:225-7.
29. Vandenplas Y. Oesophageal pH Monitoring for Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. New York: John Wiley & Sons; 1992;235-44.
30. Mitchell DJ, McClure BG, Tubman TR, et al. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child* 2001;84:273-6.
31. Grant L, Cochran D. Buffering of gastric acid by milk feeds in preterm infants limits usefulness of oesophageal pH recordings. Abstracts of the British Association of Perinatal Medicine 25th Scientific Meeting; September 2000.
32. Washington N, Spensley PJ, Smith CA, et al. Dual pH probe monitoring versus single pH probe monitoring in infants on milk feeds: the impact on diagnosis. *Arch Dis Child* 1999;81:309-12.
33. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, et al. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:144-9.
34. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2452-8.
35. Mousa H, Woodley FW, Metheney M, et al. Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:169-77.
36. Magista AM, Indrio F, Baldassarre M, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Dig Liv Dis* 2007;39:216-21.
37. Vela MF, Vela MF, Camacho-Lobato L, et al. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599-606.
38. Hemmink GJM, Weustena BLAM, Oorsb J, et al. Ambulatory oesophageal pH monitoring: a comparison between antimony, ISFET, and glass pH electrodes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:572-7.
39. Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, et al. Effects of thickening feeding on GER in infants: a placebo-control crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003;114:e355-9.
40. Klingler PJ, Hinder RA, Wetscher GJ, et al. Accurate placement of the esophageal pH electrode for 24-hour pH monitoring using a combined pH/manometry probe. *Am J Gastroenterol* 2000;95:906-9.
41. Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, et al. Correlation of esophageal lengths in children with height: application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr* 1979;94:81-4.
42. Dobhan R, Castell DO. Normal and abnormal proximal esophageal acid exposure: results of ambulatory dual-probe pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1993;88:25-9.
43. Gibbons TE, Corredor-Buchmann J, Smith CD. Placement of pH probes during upper endoscopy: direct visualization is accurate. *J Ark Med Soc* 2009;105:183-4. 186.
44. Tutuian R, Maine I, Agrawal A, et al. Nonacid reflux in patients with chronic cough on acid: suppressive therapy. *Chest* 2006;130:386-91.

45. Maine I, Tutuian R, Shay S, et al. Acid and non-acid suppressive therapy in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-402.
46. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:1011-21.
47. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, et al. Esophageal pH impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol* 2008;103:2446-53.
48. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, et al. Influence of nasogastric tubes on GER in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr* 2002;141:277-9.
49. Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Acid and non-acid gastroesophageal reflux in newborns. Preliminary results using intraluminal impedance. *Cir Pediatr* 2005;18:126-36.
50. Del Buono R, Wenzl TG, Rawat D, et al. Acid and non-acid gastroesophageal reflux in neurologically impaired children: investigation with the multiple intraluminal impedance procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43: 331-5.
51. Orenstein SR. Effect of nonnutritive sucking on infant gastroesophageal reflux. *Pediatr Res* 1988;24:38-40.
52. Smoak BR, Koufman JA. Effects of gum chewing on pharyngeal and esophageal pH. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1117-9.
53. Kerr P, Shoenut JP, Millar T, et al. Nasal CPAP reduces gastroesophageal reflux in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;102:1539-44.
54. Tawk M, Goodrich S, Kinasevitz G, et al. The effect of one week of continuous positive air pressure treatment in obstructive sleep apnea patient with concomitant gastroesophageal reflux. *Chest* 2006;130:1003-8.
55. Skopnik H, Silny J, Heiber O, et al. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23:591-8.
56. Sifrim D, Holloway R, Silny JH, et al. Composition of the post-prandial refluxate in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:647-55.
57. Condino AA, Sondheimer, 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.
58. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037-43.
59. Sifrim D, Barnes N. GERD-related chronic cough: how to identify patients who will respond to antireflux therapy? *J Clin Gastroenterol* 2010;44:234-6.
60. Woodley FW, Mousa H. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements. *Dig Dis Sci* 2006;51:1910-6.
61. Woodley FW, Mousa H. pH only acid reflux events in infants during later phases of the feeding cycle are less acidic and cleared more efficiently than classic two-phase acid reflux events. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48:41-7.
62. Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:167-72.
63. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, et al. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:381-4.
64. Fox M. Bravo wireless versus catheter pH monitoring systems. *Gut* 2006;55:434-5.
65. Poudereux P, Lin S, Kahrilas PJ, et al. Timing, propagation, coordination, and effect of esophageal shortening during peristalsis. *Gastroenterology* 1997;112:1147-54.
66. Fletcher J, Wirz A, Henry E, et al. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* 2001;121:775-83.
67. Pal A, Brasseur JG. The mechanical advantage of local longitudinal shortening on peristaltic transport. *J Biomech Eng* 2002;124:94-100.
68. Fletcher J, Wirz A, Henry E, et al. Studies of acid exposure immediately above the gastro-oesophageal squamocolumnar junction: evidence of short segment reflux. *Gut* 2004;53:168-73.
69. Helm JF, Dodds WJ, Pelc LR, et al. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984; 310:284-8.
70. Kawamura O, Aslam M, Rittmann T, et al. Physical and pH properties of gastroesophagopharyngeal refluxate: a 24-hour simultaneous ambulatory impedance and pH monitoring study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1000-10.
71. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, 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. *Pediatrics* 2009;154:248-52.
72. Woodley FW, Fernandez S, Mousa H. Diurnal variation in the chemical clearance of acid gastroesophageal reflux in infants. *Clin Gastroenterol Hep* 2007;5:37-43.
73. Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR, et al. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology* 1983;85:607-12.
74. Helm JF. Esophageal acid clearance. *J Clin Gastroenterol* 1986;8 (Suppl 1):5-11.
75. Rosen R, Levine P, Nurko S. Do jejunal feeds decrease gastroesophageal reflux as detected by pH-MIII? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45 (suppl 7):E40.
76. Tutuian R, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance and manometry clarifies esophageal function abnormalities: study in 350 patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1011-9.
77. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, et al. Detection of small bolus volumes using multichannel intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:381-4.

78. Dalby K, Nielsen RG, Markoew S, et al. Reproducibility of 24-hour combined multiple intraluminal impedance (MII) and pH measurements in infants and children. Evaluation of a diagnostic procedure for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2159-65.
79. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, et al. Reproducibility of multichannel intraluminal electrical impedance monitoring of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 2005;100:265-9.
80. Peter CS, Sprodowski N, Ahlborn V, et al. Inter- and intra-observer agreement for gastroesophageal reflux detection in infants using multiple intraluminal impedance. *Biol Neonate* 2004;85:11-4.
81. Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 2006;118:E299-308.
82. Zentilin P, Iiritano E, Dulbecco P, et al. Normal values of 24-h ambulatory intraluminal impedance combined with pH-metry in subjects eating a Mediterranean diet. *Dig Liver Dis* 2006;38:226-32.
83. Rosen R, Furuta G, Fritz J, et al. Role of acid and nonacid reflux in children with eosinophilic esophagitis compared with patients with gastroesophageal reflux and control patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:520-3.
84. Orr WC, Craddock A, Goodrich S. Acidic and non-acidic reflux during sleep under conditions of powerful acid suppression. *Chest* 2007;131:460-5.
85. Mainie I, Tutian R, Shay S, et al. Acid and Non-acid gastroesophageal reflux in patients with persistent symptoms despite acid suppressive therapy: a multicenter study using combined ambulatory impedance-pH monitoring. *Gut* 2006;55:1398-402.
86. Vela M, Tutian R, Katz PO, et al. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastroesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:243-51.
87. Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN, et al. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux: a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1097-107.
88. Corvaglia L, Ferlini M, Rotatori R, et al. Starch thickening of human milk is ineffective in reducing the gastroesophageal reflux in preterm infants: a crossover study using intraluminal impedance. *J Pediatr* 2006;148:265-8.
89. Omari TI, Rommel N, Staunton E, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr* 2004;145:194-200.
90. Wijk MP, Benninga MA, Dent J, et al. Effect of body position changes on post-prandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr* 2007;151:585-90.
91. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, et al. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007;151:591-6.
92. Wiener GJ, Richter JE, Copper JB, et al. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hr esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1988;83:358-61.
93. Breumelhof R, Smout AJPM. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hr esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160-4.
94. Weusten BL, Roelofs JM, Akkermans LM, et al. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-5.