



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**“ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS Y ENFERMEDAD
POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO: SU
UTILIDAD EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO”**

QUE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**MEDICO ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DR. JORGE ARTURO CHÁVEZ SÁENZ



ASESOR DE TESIS

DRA. ALEJANDRA CONSUELO SÁNCHEZ
Jefe del Servicio de Gastroenterología y nutrición pediátrica
HIMFG

MÉXICO, D. F. ENERO DEL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**“ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS Y ENFERMEDAD POR REFLUJO
GASTROESOFÁGICO: SU UTILIDAD EN EL PACIENTE
PEDIÁTRICO”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA Y
NUTRICIÓN PEDIÁTRICA**

PRESENTA

DR. JORGE ARTURO CHÁVEZ SÁENZ

ASESOR DE TESIS

DRA. ALEJANDRA CONSUELO SÁNCHEZ

Jefe del Departamento de
Gastroenterología y nutrición pediátrica del HIMFG

MÉXICO, D. F. enero del 2011

**A mi madre, mis abuelos, José Leonel y Eduardo,
por su apoyo incondicional todos estos años.**

**A mis amigos, Yair, Carlos, Jerónimo, Rodrigo,
por acompañarme y ayudarme en todo momento.**

**A mis maestros Solange, Salvador y Liliana,
por compartir sus conocimientos y enseñanzas.**

**A mi asesora Alejandra,
por sus enseñanzas, ayuda y orientación durante este proyecto.**

**A todos los niños que participaron y sus familiares,
por su participación, ya que sin ellos nada de esto sería posible.**

**A todas las personas del Hospital infantil,
por todos los momentos que me brindaron.**

GRACIAS

ÍNDICE

	Pagina
I. Introducción	1
II. Marco teórico	2
a) Fisiopatología del reflujo gastroesofágico	2
b) Fisiopatología de los síntomas respiratorios	4
c) Asociación entre el RGE y las enfermedades de vías aéreas superiores	5
d) La pHmetría esofágica en el estudio del RGE	7
e) Análisis de asociación de síntomas	8
III. Planteamiento del problema	13
IV. Justificación	14
V. Hipótesis general	15
VI. Hipótesis específica	15
VII. Objetivos	15
VIII. Metodología	16
IX. Resultados	19
X. Discusión	23
XI. Conclusiones	25
XII. Bibliografía	26

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE), entendido como el paso de contenido gástrico hacia el esófago constituye un proceso fisiológico en individuos normales. En lactantes se presenta con mayor frecuencia, debido a la inmadurez de la motilidad del tracto gastrointestinal que favorece las relajaciones transitorias inapropiadas del esfínter esofágico inferior, principio básico para que se presente el RGE. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como la repetición de eventos de RGE que ocasionan enfermedad y que se manifiesta con una amplia gama de manifestaciones clínicas conocidas como: típicas o esofágicas y atípicas o extraesofágicas (1, 2).

Estas manifestaciones atípicas son las que constituyen un reto para el diagnóstico de la ERGE, pues si bien, éstas pudieran ser ocasionadas por el RGE, también pudieran ser consecuencia de otra enfermedad. Ante esta duda es necesario precisar el diagnóstico, para lo que habitualmente se utiliza el estudio pHmetría esofágica, la cual teóricamente podría establecer la relación entre los eventos de reflujo y los síntomas, incluso aquellos extraesofágicos tales como: tos crónica, irritabilidad nocturna, estridor intermitente, etcétera (1, 2). Dado que esta asociación en un inicio se hacía en forma subjetiva, debido a que se establecía de una forma visual observando en la gráfica del reporte del estudio, los eventos del síntoma que coincidían con un descenso en el pH esofágico, era prioritario obtener una información objetiva de esta asociación, motivo por el cual surgieron diferentes parámetros para evaluar. Estos son: el índice de síntomas (IS), la sensibilidad al índice de síntomas (SIS) y la probabilidad de asociación de síntomas (PAS) (3).

Debido a que estos marcadores se originaron en población adulta con el síntoma de dolor torácico, se desconoce su aplicabilidad para asociar otros síntomas atípicos como la tos en población pediátrica.

MARCO TEÓRICO

El diagnóstico de ERGE se puede realizar por clínica cuando los síntomas son típicos (regurgitaciones o vómitos y pirosis) y se asocian a otras manifestaciones inespecíficas tales como: hiporexia, rechazo al alimento, afectación del desarrollo, sangrado de tubo digestivo o incluso asociarse con síntomas atípicos (1, 2). No obstante, cuando los síntomas son exclusivamente atípicos entonces el diagnóstico puede ser difícil de realizar. Ver cuadro 1.

Típicos (Digestivos)	Atípicos (extradigestivos)
Regurgitaciones y/o vomito	Disfagia u odinofagia
Pérdida de peso	Broncoespasmo
Poca ganancia de peso	Estridor
Irritabilidad	Tos
Rumiación	Ronquera
Pirosis o dolor torácico	Inflamación de Laringe o Faringe
Hematemesis	Neumonía de repetición
Esofagitis	Erosión dental
Estenosis esofágica	Rechazo a la alimentación
Esófago de Barrett	Síndrome de Sandifer
	Apneas
	Eventos potencialmente letales

Aun existe controversia sobre los mecanismos que intervienen en el desarrollo de síntomas atípicos, incluso no está claro si estos desencadenan el reflujo o son consecuencia de él (4, 5).

Fisiopatología del reflujo gastroesofágico

Entre los factores que producen el reflujo gastroesofágico se incluyen la pérdida de la barrera antirreflujo del esófago inferior, vaciamiento gástrico retrasado y aumento en la presión intraabdominal entre otros (6).

A continuación se describen estos factores:

- a) *Presión del esfínter esofágico inferior (EEI)*. Un tono de reposo bajo del EEI está asociado a reflujo en lactantes y niños, de forma más frecuente en los

que tienen deterioro neurológico o con otra causa de disfunción esofágica (hernia hiatal, enfermedad de la colágena vascular, cirugías de esófago). No obstante, la presión del EEI es normal en la mayoría de los pacientes que presentan RGE (7, 8, 9).

- b) *Relajación transitoria inapropiada del EEI.* Los episodios transitorios de relajación del EEI ocurren asociados a la deglución, pero también se registran en otros periodos, como cuando el estómago se encuentra distendido por aire y/o líquido o por la ingestión de comidas ricas en grasa. En este sentido, constituye un mecanismo adaptativo normal para vaciar el aire del estómago, mediante el eructo. La relajación transitoria inapropiada del EEI parece ser la principal causa de RGE en todos los grupos de edad. Esta situación, sumada al aumento de la presión intraabdominal por llanto, esfuerzo al defecar o variación de postura), superan momentáneamente la competencia del esfínter, lo que ocasiona reflujo teniendo en cuenta que el tono basal del EEI está dentro de límites normales (8, 10, 11).
- c) *Vaciamiento gástrico retardado.* Este se encuentra retardado en la mitad de los pacientes con ERGE y mejora con el manejo de procinéticos (12).
- d) *Motilidad esofágica anormal.* La disminución en la amplitud de las contracciones esofágicas condiciona una capacidad de aclaramiento limitada después de los eventos de reflujo ya que la motilidad del esófago y su papel en el barrido del material refluído es un aspecto importante en la fisiopatología de la ERGE. Esto depende de una adecuada peristalsis y constituye una defensa natural que evita efectos acumulativos del reflujo ácido sobre la mucosa esofágica (5, 6, 13).
- e) *Distensión gástrica* y mayor presión intragástrica o intraabdominal.
- f) *Alteración de factores mecánicos extrínsecos* en el EEI, incluido el diafragma crural y el ángulo cardioesofágico de His (ángulo oblicuo del esófago cuando entra en el estómago) (5, 6).

Fisiopatología de los síntomas respiratorios

Los probables mecanismos por los cuales se producen los síntomas respiratorios en la ERGE son (5, 6):

1.- Microaspiraciones de contenido gástrico a estructuras extraesofágicas durante los episodios de reflujo. Se ha documentado que para los síntomas respiratorios altos, las microaspiraciones juegan un papel más importante que para los síntomas respiratorios bajos (14).

2.- Estimulación del reflejo vagal. El esófago y el árbol bronquial tienen un origen embriológico común a partir de tejido gastrointestinal, por lo que también pueden compartir inervación a través del nervio vago (15). La acidificación del esófago distal puede estimular receptores acido-sensibles causando dolor torácico no cardíaco, espasmo bronquial y otras estructuras de las vías respiratorias altas como la laringe (10).

3.- Reflejo axonal local. Hay evidencia de que existe una conexión neuronal directa entre el esófago y los pulmones en donde tiene un papel el óxido nítrico dentro del proceso inflamatorio. Cuando los nociceptores esofágicos aferentes son estimulados, el potencial de acción y la descarga de taquicininas, se desencadenan a través del reflejo axonal en el pulmón sin mediar la acción del sistema nervioso autónomo (6, 16).

4.- Inflamación neurogénica. En modelos animales la exposición esofágica al ácido produce liberación de sustancia P la cual se asocia a edema de la vía aérea (5, 6, 16, 17).

Mecanismos por los cuales la tos y el asma pueden ocasionar el RGE:

En el asma y la tos provocan aumento en la presión intratorácica disminuyendo el gradiente de presión en el EEI, favoreciendo en consecuencia los eventos de RGE. Por otro lado los medicamentos utilizados para su control también favorecen eventos de reflujo al producir una relajación del músculo liso bronquial y en consecuencia del el EEI. Así podemos hablar de un ciclo entre ERGE y síntomas

respiratorios, y tanto el broncoespasmo se considera promotor del reflujo ácido, como el reflujo ácido puede ser causante de broncoespasmo (18, 19, 20, 21).

Asociación entre RGE y enfermedades de las vías aéreas superiores

Sinusitis y otitis.

Se ha reportado en algunos estudios que existe una relación entre los eventos de reflujo y la sinusitis y otitis media, ya que se ha encontrado pepsina y pepsinogeno en 83 y 91% en la secreción del oído medio, sin embargo hay que mencionar que para asumir que éstos se encuentran ahí por efectos del RGE, es imprescindible que los niveles de éstos se encuentren por arriba de los niveles séricos, pues otros autores los han detectado pero por debajo de éstos (22, 23). Parlier (24), ha encontrado una frecuencia de 67% (22 de 33) de ERGE documentada por pHmetría en niños con otitis crónica, reportando ERGE silente en 86% (19 de 22). Otros estudios como los de Contencin, Gibson y Bouchard (25, 26, 27) no han sido concluyentes. Algunos estudios reportan mejoría de los síntomas rinosinuales al manejo con omeprazol en un 89% pero sin ser contundentes los resultados (28). Aunque no hay datos concluyentes para afirmar la relación que hay entre el RGE y la sinusitis y otitis, pudiera haber una asociación de estas patologías y el reflujo que no se ha podido comprobar debido a las dificultades metodológicas para establecer estas asociaciones (14).

Síntomas laríngeos.

Los síntomas laríngeos como aclaramiento excesivo de la garganta, ronquera y disfonía crónica, estridor e infecciones recurrentes como laringitis pueden ser acompañados de una pHmetría anormal hasta en un 80% de los casos (30, 31, 32). Algunos estudios han reportado que pacientes con ERGE presentan eritema y edema de las aritenoides ocasionando obstrucción parcial, no obstante no se ha podido establecer una relación directa entre estos cambios y la ERGE, pues se

han reportado algunos pacientes con pHmetría normales que también presentan estos datos, e incluso se ha asumido que estos cambios podrían estar condicionados por otros factores como el tabaquismo y alergias (33). Aunado a esto, en otros estudios no se ha encontrado una mejoría con el tratamiento antirreflujo de estos síntomas (26, 33, 34).

Asma

El asma es una entidad clínica que puede ser por causa alérgica o no; la que más se asocia a ERGE es la no alérgica. Se ha encontrado una prevalencia de síntomas típicos de ERGE en un 65% a 72% de pacientes con asma (1) y se ha diagnosticado a través de pHmetría esofágica ERGE en 34% a 89% (35) encontrando ERGE silente en un 45% a 75% (36), pero cabe mencionar que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con asma y ERGE no presentan síntomas típicos (37, 38).

Se debe tomar en cuenta que la mayoría de los estudios en los cuales se evalúa la terapéutica y la respuesta de los síntomas de asma y ERGE no tienen una metodología adecuada y presentan sesgos que no permiten tener resultados concluyentes (39).

Tos crónica

El RGE se ha descrito como una de las causas más frecuentes de tos crónica, es decir, aquella que dura más de 3 semanas, en todos los grupos de edad. Esta tos se presenta principalmente durante la noche, al despertarse o después de las comidas, e incluso en ocasiones se asocia dispepsia (40, 41). La tos crónica puede ser la única manifestación de ERGE en un 50% a 75% de los casos (30, 36) y se ha reportado que la mitad de los eventos de tos coinciden con RGE, siendo solo el 65% debido a reflujo ácido (19, 20, 42).

Apneas

No hay estudios que prueben que la ERGE causa apnea (43, 44). Si bien están descritas series de casos en los cuales se encontraba una relación temporal entre los vómitos y las apneas, no se encontró una asociación (1, 44, 45). En neonatos pretérmino y lactantes menores es más frecuente que la apnea sea de tipo obstructivo. Mediante técnicas de impedanciometría con pHmetría se ha visto una proporción de casos en los cuales se asocian las apneas a reflujo alcalino, pH mayor de 7 (1, 20).

La pHmetría esofágica en el estudio del RGE

La pHmetría esofágica es un estudio de gran utilidad para confirmar la presencia de ERGE cuando existe duda diagnóstica, ya que no solo establece el diagnóstico sino que además trata de establecer la asociación entre los eventos de reflujo y los síntomas expresados (1, 3, 4). La pHmetría esofágica es un estudio a través del cual se mide el pH esofágico durante un periodo de al menos 18 horas, es el mejor método diagnóstico para detectar el RGE patológico en niños, con una sensibilidad del 96% y una especificidad hasta del 100% (9). La pHmetría con impedanciometría con pHmetría esofágica podría ser el nuevo *estándar de oro* para el diagnóstico del RGE patológico ácido o alcalino (6, 9, 31, 53), pero debido a que la impedanciometría no se encuentra disponible en la mayoría de los países fuera del primer mundo, la pHmetría es el estudio que con mayor frecuencia se utiliza en estos lugares. Este estudio permite cuantificar la frecuencia de los episodios de RGE ácido durante el periodo de estudio, el tiempo que tarda el esófago en quedar libre de ácido (aclaramiento esofágico), porcentaje de tiempo que el ácido permanece en el esófago (índice de reflujo), número de episodios de reflujo en 24 horas, número de episodios de reflujo con duración mayor a 5 minutos y duración del episodio más largo (1-3).

Las indicaciones para la realización de la pHmetría esofágica de 24 horas son las siguientes (1, 2, 4, 9, 46):

- En casos de duda diagnóstica

- Puede ser útil para demostrar la relación temporal entre los eventos de reflujo y los síntomas extradigestivos causados por el mismo.
- Para detectar eventos ocultos de reflujo en pacientes con neumonías de repetición o de etiología inexplicable.
- Para determinar la respuesta al tratamiento médico.

Tiene los siguientes inconvenientes:

- a) No es fisiológica.
- b) No mide reflujos con pH alcalino (no toda la fisiopatología de la ERGE depende del ácido)
- c) La intensidad de la ERGE o de la esofagitis no se correlaciona con los datos de la pHmetría.
- d) El RGE puede causar complicaciones tales como apnea, tos, neumonía por aspiración, broncopatías, episodios potencialmente letales y los registros de la pHmetría esofágica pueden ser completamente normales.
- e) Únicamente detecta cambios de pH esofágicos y no valora el volumen del material refluído.
- f) Los datos son poco reproducibles en el mismo individuo.

Rangos de normalidad en pHmetría

Para que a través de este estudio se identifique un evento de reflujo, es necesario que el descenso del pH sea por debajo de 4 durante un periodo que puede ir entre 6 y 15 segundos. Se han encontrado dificultades para establecer los puntos de corte que permitan diferenciar entre RGE fisiológico de una ERGE (1, 8, 46-48). El índice de reflujo (IR) que refleja la exposición acumulada del esófago al ácido es el parámetro que más se ha utilizado a lo largo del tiempo en población adulta y consecuentemente en población pediátrica y se ha establecido como punto de

corte 12% para los niños menores de 12 meses de vida y de 6% para mayores (1, 2, 12, 49-51).

Análisis de asociación de síntomas

Desde el inicio del uso de la pHmetría se ha buscado la relación que existe entre el reflujo y los síntomas, no solo con fines diagnósticos, sino también para evaluar los efectos del tratamiento sobre los síntomas (3, 6).

El mayor reto ha sido el tratar de establecer la asociación entre los síntomas atípicos y la ERGE. No obstante, estos pueden presentarse no solo ante la evidencia clara de la enfermedad, sino asociados a eventos de RGE aislados, es decir en ausencia de la ERGE claramente establecida de acuerdo a los criterios de pHmetría. De esta manera se identificó una nueva entidad conocida como “esófago sensible” o “esófago hipersensible al ácido” en adultos, sin que hasta ahora esta entidad esté claramente definida en población pediátrica.

Los primeros trabajos con la finalidad de establecer esta asociación síntoma-reflujo, se realizaron con síntomas típicos en adultos, con la ventaja de que estos pacientes pueden expresar con claridad sus síntomas, lo que no siempre sucede con los niños. Se utilizó pirosis-reflujo y dolor torácico-reflujo, y se estableció como primera medida para cuantificar esta asociación el índice de síntomas (IS), el cual se define como los síntomas relacionados con reflujo dividido entre el total de episodios del síntoma expresado como porcentaje, dando este simple cálculo una valoración objetiva de esta relación (52) :

Índice de síntomas (IS) = Síntomas que ocurren con pH menor de 4 / número de síntomas totales (100)

Si bien el interés por el IS surge para la búsqueda de la asociación de síntomas atípicos con reflujo, la mayor parte de los estudios se han realizado utilizando pirosis para esta asociación y como síntoma atípico el dolor torácico. Wiener (52) observó que el índice de síntomas tendía a adoptar una distribución bimodal con

más del 75% de los pacientes en los extremos de la curva; siendo más útil cuando los valores son extremos (0 y 100%), pero disminuyendo su sensibilidad y especificidad para valores intermedios. La correlación del IS es síntoma-dependiente, ya que se observó mayor asociación con la pirosis que con el dolor torácico.

Ha sido difícil establecer el punto de corte para el IS que permita identificar la asociación del síntoma con el RGE. Inicialmente se reportaron valores extremos para establecer una relación negativa o positiva para este índice, en otros trabajos se sugería que el punto de corte del 75% era suficiente para identificar esta asociación, sin embargo se observó que éste podría modificarse dependiendo del síntoma a analizar, por lo que otros autores han sugerido que utilizando el 50% como punto de corte es más factible identificar la mayoría de los eventos de síntomas asociados a RGE (8, 52).

El concepto de IS falla al no considerar el número total de episodios de reflujo. Por ejemplo, si un paciente tiene solo un episodio de dolor torácico en las 24 horas del estudio, pero esto ocurre con un episodio de reflujo, el IS sería del 100%, aun cuando los otros 100 eventos de reflujo durante el registro estuvieran libres de síntomas. Para evitar esta limitación fue desarrollada la Sensibilidad del Índice de Síntomas (SIS), definida como el porcentaje de síntomas asociados a reflujo (8, 54, 58):

Sensibilidad del índice de síntomas (SIS) = síntomas que ocurre con pH menor de 4 / número de reflujos totales (100)

La SIS tiene la limitante de que la información obtenida a partir del mismo depende de la habilidad que tenga el paciente de percibir los síntomas, por lo cual puede producirse un subregistro de los mismos, o bien no registrarse el síntoma en el momento en que se produce y de esta manera no se identificarían todos los eventos de reflujo que se asocian a síntomas. También su reproducibilidad en el

ambiente pediátrico es más difícil, ya que los síntomas registrados dependerán de un observador para ser detectados. La definición de los puntos de corte para estos parámetros se basan en la distribución de las variables de manera exponencial, a partir de las cuales toman valores de referencia: siendo más de 50% para el IS y más de 10% para la SIS.

Considerando que tanto el IS y la SIS son complementarios, la positividad en ambos, en teoría, permitiría definir fácilmente la asociación de síntomas. No obstante, llama la atención que no existe ningún trabajo que documente que esta combinación incremente la sensibilidad para establecer una real asociación de síntomas.

Tanto el IS como la SIS tienen una alta probabilidad de ser positiva o negativa solo por azar, por lo cual en 1994 Weusten (56) desarrollo una nueva herramienta estadística que incluye la información proporcionada tanto por el IS como por la SIS, denominándola “Probabilidad de Asociación de Síntomas” (PAS), con la cual se disminuye a 5% la probabilidad de que la asociación de síntomas y reflujo se deba al azar, mientras que para la SIS el error podría ser hasta del 90% y para el IS del 50%. Este nuevo método consiste en la división del tiempo total de pHmetría en periodos de 2 minutos, siendo todos los intervalos evaluados para la presencia de reflujo, considerándose positivo el periodo en el cual el pH cae por debajo de 4, o con disminución del pH en una unidad por lo menos durante 5 segundos, y si la presencia del síntoma se produce en la ventana de tiempo de 4 minutos (2 minutos antes y 2 después del evento de reflujo); los lapsos a considerar para relacionar un síntoma con el evento de reflujo varían entre autores, no obstante el consenso es utilizar ventanas de 4 minutos, la cual incluso es manejada por los programas de pHmetría.

Tabla de contingencia para el cálculo de la PAS:

- 1.- Reflujos positivos sintomáticos R+S+
- 2.- Reflujos positivos asintomáticos R+S-
- 3.- Reflujos negativos sintomáticos R-S+
- 4.- Reflujos negativos asintomáticos R-S-

R+S+	R+S-
R-S+	R-S-

Se aplica el test de exactitud de Fisher para el cálculo de la probabilidad (p) y se calcula con la siguiente fórmula:

$$PAS = (1 - p) (100)$$

Con esta tabla se obtiene información objetiva cuyo cálculo manual complejo hizo en un comienzo difícil su aplicación, pero actualmente los programas de pHmetría la incluyen facilitando su uso.

Se ha reportado una correlación significativa entre PAS - IS, ($p < 0.001$), pero no así para PAS - SIS. También se ha notado que la sensibilidad de PAS disminuye cuando los síntomas son escasos (57).

En publicaciones recientes, se incluye en el análisis de la asociación de síntomas los tres parámetros: IS, SIS y PAS, y los mismos se consideran el estándar de oro para valorar si los síntomas son producidos por reflujo (58, 59), a pesar de que los mismos solo han sido estudiados para pirosis, regurgitaciones y dolor torácico en adultos. Sin embargo no se ha establecido el valor que tiene el IS o la SIS en forma aislada (60).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La PAS ha demostrado ser más eficiente para identificar la asociación de síntomas, motivo por el cual ya está incluido en el software de análisis de la pHmetría esofágica, sin embargo, a pesar de que se partió del hecho de que el IS se complementaba con la SIS, no se ha establecido si realmente proporcionan en conjunto más información o al menos igual que el parámetro de PAS, e incluso qué valor tiene cada uno de estos parámetros si son positivos en forma aislada.

Para establecer la asociación del síntoma atípico tos y RGE ¿La combinación del IS y la SIS identificará a los mismos pacientes que el parámetro de PAS?

Se ha descrito que en adultos con dolor torácico como síntoma atípico de RGE, no necesariamente tiene que existir la ERGE como tal para que un evento de RGE ocasione el síntoma. En niños, dado que la tos tiene un mecanismo fisiopatogénico que involucra la sensibilidad del esófago y la hiperreactividad bronquial secundaria, es posible que también ocurra este fenómeno por lo que nos cuestionamos:

¿Será imprescindible que exista la ERGE para que se establezca una asociación positiva del síntoma tos con el RGE en población pediátrica?

JUSTIFICACIÓN

La ERGE es la patología esofágica más frecuente en población pediátrica, y uno de los principales motivos de consulta para el gastroenterólogo pediatra, sin embargo, puede representar un reto diagnóstico en aquellos pacientes en los que su única manifestación es un síntoma atípico. La tos crónica es el síntoma atípico más frecuente y la asociación objetiva y precisa de este síntoma con la ERGE a través de la evaluación rutinaria del estudio de la pHmetría esofágica no es posible. Es por esto que la utilización de los índices que se han establecido para identificar la asociación de síntomas extraesofágicos con RGE en adultos pudiera proporcionar una información precisa y objetiva de la asociación entre el síntoma de tos crónica, frecuente en pediatría y el RGE. Hasta ahora no se ha realizado ningún trabajo que permita establecer el valor que tienen el IS, SIS y PAS para identificar esta asociación.

HIPÓTESIS GENERAL

Para establecer la asociación del síntoma atípico tos y RGE la combinación del IS y la SIS identificará a los mismos pacientes que el parámetro de PAS.

HIPÓTESIS ESPECÍFICA

Es necesario establecer el diagnóstico de ERGE a través del estudio de pHmetría esofágica para identificar una asociación positiva del síntoma atípico tos con el RGE en población pediátrica.

OBJETIVOS

General

Identificar a través del parámetro PAS a los pacientes que presenten asociación del síntoma atípico tos con RGE y verificar si estos mismos pacientes son identificados por la combinación del IS y la SIS.

Específico

Identificar la asociación del síntoma tos y RGE, a través de PAS, IS y SIS en pacientes con y sin ERGE evaluada a través de pHmetría esofágica.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Analítico

Transversal

Retrolectivo

Universo

Pacientes con sospecha de ERGE en quienes existía duda diagnóstica por presentar exclusivamente síntomas atípicos.

Muestra

Pacientes pediátricos que se atendieron en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez por sospecha de ERGE por presentar como síntoma atípico tos crónica a quienes se les realizó el estudio de pHmetría esofágica para confirmar el diagnóstico de ERGE.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con duda diagnóstica de ERGE.
- Pacientes que presenten tos crónica
- Pacientes a los que se les haya realizado pHmetría esofágica de al menos 18 horas de duración y que se cuente con registro electrónico de la misma.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes que presenten menos de 5 eventos de tos registrados durante el estudio.
- Expedientes clínicos que no se encuentren en el archivo clínico o electrónico.

VARIABLES

Demográficas:

1. Edad
2. Género

Variables de estudio:

1. IS para tos en canal 1 del catéter de pHmetría
2. IS para tos en canal 2 del catéter de pHmetría
3. SIS para tos en canal 1 del catéter de pHmetría
4. SIS para tos en canal 2 del catéter de pHmetría
5. PAS para tos en canal 1 del catéter de pHmetría
6. PAS para tos en canal 2 del catéter de pHmetría
7. Paciente con ERGE
8. Paciente sin ERGE

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Demográficas

- Edad: Cuantitativa continua en meses
- Género: Nominal dicotómica: masculino o femenino

Variables de Estudio

- IS para tos en canal 1 (ÍNDICE DE SÍNTOMAS): Síntomas que ocurren con pH menor de 4 / número de síntomas totales (100)
- IS para tos en canal 2 (ÍNDICE DE SÍNTOMAS): Síntomas que ocurren con pH menor de 4 / número de síntomas totales (100)
- SIS para tos en canal 1 (SENSIBILIDAD AL ÍNDICE DE SÍNTOMAS): síntomas que ocurren con pH menor de 4 / número de reflujos totales (100)
- SIS para tos en canal 2 (SENSIBILIDAD AL ÍNDICE DE SÍNTOMAS): síntomas que ocurren con pH menor de 4 / número de reflujos totales (100)

- PAS para tos en canal 1 (PROBABILIDAD DE ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS):
(1 – p) (100)
- PAS para tos en canal 2 (PROBABILIDAD DE ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS):
(1 – p) (100)
- Paciente con ERGE (aquel paciente con IR mayor del 12% en menores de 1 año de edad y de 6% para el resto)
- Paciente sin ERGE (aquel paciente con IR menor del 12% en menores de 1 año de edad y menor del 6% para el resto)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los resultados obtenidos de acuerdo a una estadística descriptiva considerando el tipo de distribución.

Se calcularon el IS, la SIS y el PAS por cada paciente y se estableció la correlación entre ellos.

Para este análisis se utilizó el programa SPSS en su versión 15.0 para Windows.

RESULTADOS

Se analizaron 103 pHmetrías realizadas en el periodo del 1o de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2008 a pacientes pediátricos con sospecha de ERGE por presentar tos como manifestación atípica. Se encontraron 70 estudios no patológicos y 33 estudios reportados como patológicos.

Tabla 1. Datos demográficos

	Totales	Patológicos	No Patológicos
Numero de Estudios n (%)	103	33 (32)	70 (68)
Edad mediana en meses	26	42	19.5
Mínimo y Máximo en meses	1 y 203	6 y 203	1 y 190
Género masculino n (%)	51 (49.5)	18 (54.5)	33 (47.1)

Como se observa en la Tabla 1, un tercio de los estudios son reportados como patológicos. No se encontró diferencia ($p>0.05$) en cuanto al género entre los dos grupos. La mayoría de los pacientes con estudios normales fueron lactantes y preescolares, mientras que los pacientes con estudios reportados como patológicos tenían mayor edad perteneciendo en general al grupo de escolares.

Tabla 2. Tabla de parámetros de valoración del estudio de pHmetría esofágica de 24 horas

	No Patológicas						Patológicas					
	Mínimo	Máximo	Mediana	P25	P50	P75	Mínimo	Máximo	Mediana	P25	P50	P75
IR 1	0	11.9	1.3	0.20	1.3	2.025	0.2	25.9	10.4	4.95	10.40	14.4
IR 2	0	10.4	2.6	0.45	2.55	4.02	6.7	37.7	14.9	11.15	14.9	21.05
Numero de reflujos en C1	0	55	12	4	12	23	8	113	47	33	47	69.5
Numero de reflujos en C2	0	89	21	9	20.50	30.25	19	229	64	45	64	75
Reflujos prolongados en C1	0	8	0	0	0	1	0	20	6	3.5	6	10.5
Reflujos prolongados en C2	0	10	1	0	1	2	2	27	11	8.50	11	15
Reflujo más largo en C1	0	54	4	1	4	11	1	100	23	12	23	49
Reflujo más largo en C2	0	43	7	3	7	13	11	153	42	27.50	42	62.50
Tiempo de pH menor de 4 en C1	0	158	17	3	17	27	2	371	138	68	138	181
Tiempo de pH menor de 4 en C2	0	147	32	7	32	53.	69	533	208	159.	208	273.
Aclaramiento	0	4	0.7	0.6	0.7	1.3	1.1	7.9	3.2	2.4	3.2	5.1
Eventos de Tos	5	86	14	8	13.50	24.25	5	39	12	6.5	12	22
Eventos de tos con pH menor de 4 en C1			0						2			
Eventos de tos con pH menor de 4 en C2			0						3			

C = Canal

Se encontró una diferencia significativa en los parámetros de evaluación de la pHmetría entre el grupo de patológicos y no patológicos. Se observó un incremento notorio tanto en el numero de episodios prolongados (10 veces más), como en el tiempo total de pH menor de 4 (8 veces más) en el grupo de estudios patológicos. Debe mencionarse que aún cuando la mediana del índice de aclaramiento en este mismo grupo es normal, al comparar los valores individuales del aclaramiento entre ambos grupos a través de la prueba U de Mann-Whitney se encontró una diferencia significativa $p=0.000$. No se encontró diferencia en la frecuencia de los eventos de tos entre ambos grupos de estudio.

Tabla 3. Frecuencia de índices y asociaciones positivas por canal

	No Patológicas (n=70)		Patológicas (n=33)	
	Canal 1 n (%)	Canal 2 n (%)	Canal 1 n (%)	Canal 2 n (%)
IS	0 (0)	0 (0)	2 (6.06)	1 (3)
SIS	7 (10)	3 (4)	3 (9.09)	2 (6)
PAS	10 (14)	14 (20)	5 (15.5)	7 (21.5)
IS+SIS	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	1 (3)
PAS+IS	0 (0)	0 (0)	3 (9.09)	1 (3)
PAS+SIS	9 (13)	11 (16)	3 (9.09)	2 (6)
IS+SIS+PAS	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	4 (12)*
Ninguno	43 (61.5)	41 (58.5)	17 (51.51)	15 (45.5)

** p menor a 0.01 con Chi2

Como se observa en la tabla 3, el índice de asociación de síntomas más frecuente encontrado en ambos grupos fue la PAS. La combinación de IS y SIS fue muy poco común en ambos grupos. Fue significativamente más frecuente la combinación de los tres índices de asociación de síntomas en el grupo de patológicos. La proporción de índices positivos fue similar en ambos grupos.

Tabla 4. Combinaciones de índices y asociaciones

	Misma Asociación Coincide en los 2 canales	Un Mismo índice positivo en los 2 canales	Un índice diferente en cada canal que da una combinación	Coincide un mismo índice en los dos canales, con una combinación en un canal	Un canal con todos los índices positivos, y otro canal con 1 o 2 índices positivos, que no modifican el resultado final	Un índice positivo en algún canal	Una combinación positiva en un canal	Ninguna de las combinaciones anteriores
No Patológicas n (%)	6 (8.5)	10 (14)	0 (0)	7 (10)	1 (1.5)	7 (10)	1 (1.5)	38 (54.5)
Patológicas n (%)	1 (3)	4 (12)	2 (6)	3 (9)	4 (12)	7 (21.5)	0 (0)	12 (36.5)

El uso de dos canales de detección de pH en los estudios de la pHmetría esofágica no permitió incrementar la frecuencia global con la que se pudiera observar una asociación de los índices de síntomas, incluso realizando la combinación de los índices encontrados en cada canal, sin embargo, cuando se analiza particularmente cada uno de los índices detectados por canal, se observa que un 7% y un 15% en el grupo de no patológicos y patológicos respectivamente

presentaron algún índice de asociación de síntomas exclusivamente en el canal 1, es decir el más proximal.

DISCUSIÓN

La pHmetría esofágica de 24 horas es un método diagnóstico que permite confirmar la ERGE en aquellos pacientes con síntomas atípicos, particularmente respiratorios, destacando que dentro de éstos la tos crónica es el síntoma más común. Si bien se ha mencionado que la ERGE tiene una participación muy estrecha en el desarrollo de la tos crónica, no ha podido demostrarse en forma contundente su papel causal. Existen muchos trabajos e incluso revisiones sistemáticas que solo han podido establecer en ocasiones una asociación entre la ERGE y la tos (19, 20, 30, 36, 40 - 42). Hasta ahora se ha asumido que solo los pacientes con ERGE pudieran tener esta asociación ERGE-Tos, sin embargo, si partimos de la idea que un evento de reflujo *per se*, se puede desencadenar por irritación esofágica e irritación vagal secundaria tos, y viceversa, que la tos pueda desencadenar los eventos de reflujo debido al incremento de la presión intraabdominal y torácica, tendría que considerarse que el simple hecho de tener algún evento de reflujo pudiera participar en el desarrollo de la tos, sin que necesariamente se trate de una ERGE y sí de un esófago hipersensible, claramente descrito en la población adulta, en donde el síntoma relacionado con esta entidad sería el dolor torácico y la pirosis (54-59); en pediatría es posible que la tos juegue el mismo papel que el dolor torácico o pirosis en adultos en la manifestación del esófago hipersensible, sin embargo, para poder documentar esta asociación es imprescindible demostrarla a través de algún otro método de medición, por lo que se ha desarrollado en adultos los índices de asociación de síntomas y hasta ahora en niños se desconoce la información que éstos índices pudieran dar en pediatría. Es importante resaltar que los niños no manifiestan claramente la pirosis y que el dolor torácico no es común en esta etapa de la vida y por el contrario la tos crónica sí es un síntoma atípico común en esta población y es fácil de detectar. De esta forma consideramos que podría evaluarse la información que proporcionaría la medición de los índices de asociación de síntomas en niños con RGE y tos crónica.

Utilizando los puntos de corte establecidos para los índices de asociación de síntomas (1, 2, 8), en pacientes que fueron sometidos a una pHmetría por tos crónica, se encontró casi la misma proporción de pacientes con algún índice de asociación de síntomas positivo tanto en el grupo en el que se documentó ERGE como en el que se descartó ésta enfermedad, a través del estudio de pHmetría esofágica, lo cual pudiera tener tres posibles explicaciones:

1. Que no es necesario presentar la ERGE para desarrollar la tos como consecuencia de los eventos de RGE, lo cual estaría acorde con la dificultad para establecer una relación causal entre la ERGE y la tos demostrada ya en diversas publicaciones.
2. Que el simple hecho de tener algún evento de RGE puede condicionar el síntoma de la tos, lo que apoyaría la teoría del esófago hipersensible, la cual podría demostrarse en estudios posteriores evaluando la respuesta que tengan al tratamiento antirreflujo estos pacientes, en quienes se esperaría una remisión completa de la tos.
3. Que la tos no tiene relación con los eventos de RGE, dado que en este estudio, casi la mitad de los pacientes con tos crónica con y sin ERGE no tuvieron algún índice de asociación positivo, además de que la frecuencia de la tos no fue mayor en el grupo que presentaba la ERGE.

Por último no se encontró beneficio con el uso de un catéter de pHmetría con doble canal, ya que no incrementó la sensibilidad de detección de algún índice de asociación de síntomas, sin embargo no tenemos la evidencia para establecer que el uso del doble canal no tiene utilidad para la detección de asociación de síntomas.

CONCLUSIONES

- No encontramos evidencia de que un índice de asociación de síntomas en particular sea mejor que otro para determinar una asociación de síntomas. Incluso la combinación del IS y SIS no proporcionó una mayor sensibilidad para establecer la asociación de síntomas.
- No es necesario documentar ERGE a través de un estudio de pHmetría esofágica para identificar una asociación de síntomas a través de cualquiera de los tres índices de asociación descritos: Índice de síntomas, Sensibilidad del índice de síntomas y Probabilidad de asociación del índice de síntomas. Aproximadamente en la misma proporción de niños enfermos de reflujo y no enfermos, se identificó alguna asociación de síntomas, a través de uno o más índices.
- Los pacientes con ERGE documentado a través de pHmetría esofágica tienen más posibilidades de presentar más un índice de asociación de síntomas.
- Los accesos de tos no fueron más frecuentes en el grupo con ERGE documentada por pHmetría esofágica.
- Es probable que el reflujo no ácido también tenga una participación en el desarrollo del síntoma tos, por lo que la evaluación de esta asociación a través de un estudio complementario de impedanciometría podría confirmar esta teoría.
- También habría que considerar que la tos crónica se asocie a un esófago hipersensible, dado que una proporción de nuestros pacientes tuvieron uno o más índices de asociación de síntomas en ausencia de ERGE, la desaparición de la tos al tratamiento médico del RGE podría apoyar esta sospecha, para lo cual se requieren estudios prospectivos controlados que permitan confirmar esta teoría.
- El uso de un catéter para pHmetría esofágica de 24 horas de dos canales no es imprescindible para realizar una asociación de síntomas, sin embargo hay que considerar que hasta un 15% de los pacientes presentaron un índice de asociación de síntomas en el canal proximal.

BIBLIOGRAFIA

1. Vandenplas Y, Rudolph CD, 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.
2. Moraes-Filho J. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence based consensus. *Arq Gastroenterol* 2010;47:99-115.
3. Dent J, Armstrong D, Delaney B. Symptom evaluation in reflux disease: workshop, background, processes, terminology, recommendations, and discussions output. *Gut* 2004;53:1-24.
4. Pandolfino J, Vela M. Esophageal-reflux monitoring. *Gastrointest Endosc* 2009;69:917-30.
5. Harding SM. Gastro Esophageal Reflux Disease, airways and the mechanism of interaction. In: Stein MR. *Gastroesophageal reflux disease and airways*. New York: Marcel Dekker; 1999.
6. Werlin SL, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1980;97:244-249.
7. Lacy B, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino J, Richter J, et al. The Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Med* 2010;123:583-92.
8. Patti MG, Gawron AJ, Hirano I. Advances in diagnostic testing for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2010, 16;3750-3756.
9. Dent J, Holloway RH, Touli J, et al. Mechanisms of lower esophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut* 1988;29:1020-8.
10. Jiang MZ. Role of proximal gastric acid reflux in causation of respiratory symptoms in children with gastroesophageal reflux. *Indian Pediatr* 2007. 44;575-9.
11. Mittal R, Holloway RH, Penagini R, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1995; 109:601-10.
12. Estevan-Costa J, Campos M, Diaz JA, et al. Delayed gastric emptying and gastroesophageal reflux: a pathophysiologic relationship. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001, 32;471-4.
13. Fouad Y, Katz P, Hatlebakk J, Castell D. Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1464-67.
14. Thakkar K. Gastroesophageal reflux and asthma in children: a systematic review. *Pediatrics* 2010;125:e925-30.
15. Orestein S, Orestein D. Gastroesophageal reflux and respiratory disease in children. *J Pediatr* 1988; 122:847-58.
16. Canning B, Mazzone S. Reflex mechanism in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003; 115:45-48.

17. Hogan W, Shaker R. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux. *Dis Mot* 2000; 46:195-232.
18. Chang A, Lasserson T, Gaffney J, Connor F, Gasrske L. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1994. <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004823/Frame.html>
19. Nord H. Esophageal Symptoms: What role for the proton pump inhibitors. *Am J Med* 2004;117:56s-62s.
20. Wong W, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:s3.
21. Napierkowski J, Wong R. Extraesophageal manifestations of GERD. *Am J Med Sci* 2003;326:285-99.
22. Tasker A, Dettmar P, Panetti M. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children?. *Laryngoscope* 2002; 112:1930-4.
23. Antonelli P, Lloyd K, Lee J. Gastric reflux is uncommon in acute post-tympanostomy otorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:523-6.
24. Parlier G, Roger G, Charritat J. Gastroesophageal reflux in infants with chronic otitis media. *Ann Pediatr* 1996; 43:177-82.
25. Contencin P, Muraige C, Ployet M. Gastroesophageal reflux and ENT disorders in childhood. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995; 32:135-44.
26. Gibson W, Cochran W. Otolgia in infants and children: a manifestation of gastroesophageal reflux. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 1994; 28:213-8.
27. Bouchard S, Lallier M, Yazbeck S. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux: when is a pH study indicated?. *J Pediatr Surg* 1999; 34:1053-6.
28. DiBiase J, Olusola B, Huerter J. Role of GERD in chronic resistance sinusitis: a prospective, open label, pilot trial. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:843-50.
29. Tolia V, Zeng M. Evaluation of gastroesophageal reflux disease in children with chronic ear, nose, throat and respiratory conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:A92.
30. McGuirt WF. Gastroesophageal reflux and the upper airway. *Pediatr Clin N Am* 2003;50:487-502.
31. Wiener G, Koufman J, Wu W. Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease: documentation with 24-h ambulatory pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:1503-8.
32. Contencin P, Narcy P. Gastroesophageal reflux in infants and children. A pharyngeal pH monitoring study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:1028-30.
33. Vaezi M, Richter J, Stasney C. A randomized double blind placebo controlled study of acid suppression for the treatment of suspected laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscopy* 2006.
34. Ylitalo R, Lindestad P, Hertegard S. Pharyngeal and laryngeal symptoms and signs related to extraesophageal reflux in patients with heartburn in gastroenterology practice: a prospective study. *Clin Otolaryngol* 2005; 30:347-52.

35. DeVault K. Extraesophageal symptom of GERD. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003;70:s20-30.
36. Irwin R, Richter J. gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000;95:s9-s14.
37. Sontag S, Schnell T, Miller T. Prevalence of oesophagitis in asthmatics. *Gut* 1992;33:872-6.
38. Harding S, Richter J. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. *Chest* 1997;111:1389-402.
39. Irwin R, Boulet L, Cloutier M. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American college of Chest Physicians. *Chest* 1998;114:133s-181s.
40. Pauwels A. Cough and gastroesophageal reflux: from the gastroenterologist end. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:135-8.
41. Merati A. Reflux and cough. *Otolaryngol Clin N Am* 2010;43:97-110.
42. McGarvey L, Heaney L, Lawson J. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough. *Thorax* 1998;53:738-43.
43. Wenzl T, Schenke S, Peschgen T. Association of apnea and non acid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:144-9.
44. Meadow R. Suffocation, recurrent apnea and sudden infant death. *J Pediatr* 1990;117:351-7.
45. Jolley S, Halpern L, Tunell W. The risk of sudden infant death from gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1991; 26:691-6.
46. Armas H, Peña L, Molina M. la pHmetría esofágica en la pediatría actual. *BSCP Can Ped* 2000;24:147-55.
47. Johnson L, DeMesster T. Twenty-four hour monitoring of the distal esophagus: a quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325-32.
48. Euler A, Byrne W. Twenty-four hour oesophageal intraluminal pH probe testing: a comparative analysis. *Gastroenterology* 1981;80:957-61.
49. Gil-vernet J, Boix-Ochoa J. Valor clínico de la pHmetria intraesofagica en pediatría. *An Esp Pediatr* 1984;21:125-31.
50. Vandenplas Y, Sacre L. Continuous 24 hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants (from 0 to 15 months old). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220-4.
51. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991;88:834-40.
52. Wiener G, Richter J, Copper j. The symptom index: a clinically important parameter of ambulatory 24-hour esophageal pH monitoring. *Am j gastroenterol* 1988;83:358-61.
53. Katza D, Paoletti V, Leite L. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2110-3.

54. Breumelhof R, Smout A. The symptom sensitivity index: a valuable additional parameter in 24-hour esophageal pH recording. *Am J Gastroenterol* 1991;86:160-4.
55. Howard P, Pryde A, Heading R. Relationship between gastroesophageal reflux and symptoms in patients referred for ambulatory pH monitoring. *J Gastrointest Motil* 1990;2:231-9.
56. Weusten A, Roelofs J, Akkermans L. The symptom-association probability: an improved method for symptom analysis of 24-hour esophageal pH data. *Gastroenterology* 1994;107:1741-5.
57. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on the use of esophageal pH recording. <http://www3.us.elsevierhealth.com/gastro/policy/v110n6p1981.html>.
58. Bredenoord A, Weusten L, Timmer R. Addition of esophageal impedance monitoring to pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in patients off PPI therapy. *Am J gastroenterol* 2006;101:453-9.
59. Bredenoord A, Weusten L, Smout J. Symptom association analysis in ambulatory gastroesophageal reflux monitoring. *Gut* 2005;54:1810-7.
60. Jamieson J, Stein H, DeMesster T. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1102-11.
61. Luthold S, Rochat M, Bahler P. Disagreement between symptom-reflux association analysis parameters in pediatric gastroesophageal reflux disease investigation. *World J Gastroenterol* 2010;16:2401-06.
62. Heine RG, Jordan B, Lubitz L, et al. Clinical predictors of pathological gastro-oesophageal reflux in infants with persistent distress. *J Paediatr Child Health* 2006;42:134-9
63. Hong S. Gastroesophageal reflux monitoring: pH (catheter and capsule) and impedance. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2009;19:1-22