



Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.  
Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Ciencias Clínicas.  
Perspectivas actuales en la investigación pediátrica.

Título de la tesis

# **UTILIDAD DE LA IMPEDANCIOMETRÍA-PHMETRÍA ESOFÁGICA EN EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO PEDIÁTRICO Y ESTUDIO COSTE-EFECTIVIDAD**

Tesis doctoral presentada por D. Daniel González Santana para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dirigida por el Dr. D. Luis Peña Quintana y la Dra. D<sup>a</sup>. Beatriz González López-Valcárcel.

Fdo. Los Directores,

Fdo. El Doctorando,

Fdo.: Luis Peña Quintana, Beatriz González López-Valcárcel, Daniel González Santana.

Las Palmas de Gran Canaria, octubre de 2.015.



**D. LUIS PEÑA QUINTANA**, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria adscrito al Departamento de Ciencias Clínicas, Jefe de Sección de Pediatría y Jefe de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria,

CERTIFICA:

Que D. Daniel González Santana, licenciado en Medicina y especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “Utilidad de la impedanciometría-pHmetría esofágica en el reflujo gastroesofágico pediátrico y estudio coste-efectividad”. La aportación más relevante de dicho trabajo es que trata de mostrar la utilidad de esta prueba en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población pediátrica de nuestra provincia, así como valorar si la técnica es coste-efectiva en comparación con la pHmetría convencional, que sigue siendo utilizada en la actualidad.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria, octubre de 2015.

**Fdo.: Luis Peña Quintana**



**D<sup>a</sup> BEATRIZ GONZÁLEZ LÓPEZ-VALCÁRCEL**, Catedrática de Métodos Cuantitativos en Economía de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria y doctora en Economía por la Universidad de La Laguna.

CERTIFICA:

Que D. Daniel González Santana, licenciado en Medicina y especialista en Pediatría y sus Áreas Específicas, ha realizado bajo mi dirección y supervisión el trabajo de Tesis Doctoral titulado: “Utilidad de la impedanciometría-pHmetría esofágica en el reflujo gastroesofágico pediátrico y estudio coste-efectividad”. La aportación más relevante de dicho trabajo es que trata de mostrar la utilidad de esta prueba en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población pediátrica de nuestra provincia, así como valorar si la técnica es coste-efectiva en comparación con la pHmetría convencional, que sigue siendo utilizada en la actualidad.

Dado que la presente memoria reúne las condiciones para ser defendida como Tesis Doctoral ante tribunal y, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmo el presente certificado en Las Palmas de Gran Canaria, octubre de 2015.

**Fdo.: Beatriz González López-Valcárcel.**



Sólo hay dos maneras de vivir tu vida:

una como si nada fuera un milagro,

la otra como si todo fuera un milagro.

Albert Einstein.



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a mis directores de tesis, porque sin ellos no me hubiera sido posible terminar esta pequeña odisea:

Al Profesor Dr. D. Luis Peña Quintana por ayudarme siempre a mejorar y ser como un padre para mí.

A la Profesora Dra. D<sup>a</sup> Beatriz González López-Valcárcel por ser tan eficiente, resolutive y tener tan buen talante.

Por supuesto, a mis padres, mis hermanas y mis sobrinos, porque sin ellos no estaría donde estoy ni sería quien soy. ¡Gracias por su apoyo incondicional!

A Yeray, por su gran ayuda en lo psicológico y en lo técnico, justo cuando más lo necesitaba.

A Alby, Dani y Salva, mis tres queridos mosqueteros, compañeros incansables de correrías.

A Ana, Jul, Cloe y Vera, mi querida pequeña familia, que me aporta alegría y serenidad.

A Eva, por apoyarme siempre en todo y transmitirme tanta energía.

A Juan Carlos Ramos, mi buen compañero de trabajo, siempre dispuesto a tenderme una mano (o a contarme un chiste).

A Tere, Mariade, Dori, Delia, Ligia y Cecilia, por estar todos los días en primera línea de batalla y tener siempre guardada una sonrisa para el final del día.

A todos mis compañeros de trabajo, por sentirme tan arropado por ellos y hacer que la rutina parezca divertida.

Y a todos los niños y padres que hacen de la Pediatría la rama más bonita de la Medicina.



# ÍNDICE



## ÍNDICE

|  |        |
|--|--------|
| 1. INTRODUCCIÓN.....   | - 11 - |
| 1.1. Reflujo gastroesofágico .....   | - 11 - |
| 1.1.1. Definición.....   | - 11 - |
| 1.1.2. Epidemiología.....  | - 12 - |
| 1.1.3. Etiopatogenia.....  | - 14 - |
| 1.1.4. Características clínicas de la ERGE.....                              | - 16 - |
| 1.1.5. Diagnóstico.....  | - 18 - |
| 1.1.5.1. Tránsito esofagogastroduodenal.....                                 | - 19 - |
| 1.1.5.2. Ecografía esofagogástrica.....                                      | - 20 - |
| 1.1.5.3. Gammagrafía gastroesofágica.....                                    | - 20 - |
| 1.1.5.4. Manometría esofágica.....   | - 21 - |
| 1.1.5.5. pHmetría esofágica.....   | - 21 - |
| 1.1.5.6. Impedancia intraluminal multicanal combinada con pHmetría.....      | - 23 - |
| 1.1.5.7. Endoscopia y biopsia esofágica.....                                 | - 25 - |
| 1.1.5.8. Pruebas en fluidos del esófago, oído o pulmón.....                  | - 27 - |
| 1.1.5.9. Prueba de tratamiento empírico con supresores del ácido.....        | - 27 - |
| 1.1.6. Tratamiento.....  | - 28 - |
| 1.1.6.1. Cambios en el estilo de vida.....                                   | - 28 - |
| 1.1.6.1.1. Cambios en la alimentación del lactante.....                      | - 28 - |
| 1.1.6.1.2. Cambios posturales en el lactante.....                            | - 30 - |
| 1.1.6.1.3. Cambios en el estilo de vida de niños mayores y adolescentes..... | - 31 - |
| 1.1.6.2. Tratamiento farmacológico.....                                      | - 32 - |
| 1.1.6.2.1. Antiácidos.....   | - 32 - |
| 1.1.6.2.2. Protectores de mucosa.....  | - 33 - |
| 1.1.6.2.3. Procinéticos.....   | - 33 - |
| 1.1.6.2.4. Antagonistas de los receptores H2 de la histamina.....            | - 35 - |
| 1.1.6.2.5. Inhibidores de la bomba de protones.....                          | - 36 - |
| 1.1.6.2.6. Nuevos tratamientos.....  | - 39 - |
| 1.1.6.3. Tratamiento quirúrgico.....   | - 41 - |

|  |        |
|--|--------|
| 1.2. Análisis coste-efectividad .....                                      | - 44 - |
| 2. JUSTIFICACIÓN.....  | - 47 - |
| 3. OBJETIVOS.....  | - 53 - |
| 3.1. Objetivo primario. ....   | - 53 - |
| 3.2. Objetivo secundario.....  | - 53 - |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS.....   | - 57 - |
| 4.1. Pacientes y diseño del estudio. ....                                  | - 57 - |
| 4.2. Material. ....  | - 58 - |
| 4.2.1. Material de la impedancia intraluminal multicanal-pHmetría.....     | - 58 - |
| 4.2.1.1. Catéteres de IIM-pHmetría. ....                                   | - 58 - |
| 4.2.1.2. Grabadora portátil.....   | - 60 - |
| 4.2.1.3. Tarjeta de memoria y lector de tarjeta. ....                      | - 62 - |
| 4.2.1.4. Ordenador y software. ....  | - 62 - |
| 4.2.2. Material de la endoscopia digestiva alta.....                       | - 63 - |
| 4.3 Metodología. ....  | - 65 - |
| 4.3.1. Realización de la impedancia intraluminal multicanal-pHmetría. .... | - 65 - |
| 4.3.1.1. Recepción del paciente e introducción de sus datos. ....          | - 65 - |
| 4.3.1.2 Preparación de la grabadora y del catéter. ....                    | - 67 - |
| 4.3.1.3. Instrucciones para el paciente. ....                              | - 68 - |
| 4.3.1.4 Recepción del paciente tras la prueba y descarga de los datos..... | - 69 - |
| 4.3.1.5. Análisis de los datos de la IIM-pHmetría.....                     | - 70 - |
| 4.3.2. Realización de la endoscopia digestiva alta.....                    | - 78 - |
| 4.3.2.1. Valoración por Anestesiología. ....                               | - 78 - |
| 4.3.2.2. Recepción y premedicación.....                                    | - 79 - |
| 4.3.2.3. Endoscopia digestiva alta.....                                    | - 79 - |
| 4.3.2.4. Recuperación posterior y alta. ....                               | - 82 - |
| 4.4. Análisis coste-efectividad .....                                      | - 83 - |
| 4.5. Análisis estadístico.....   | - 89 - |
| 5. RESULTADOS .....  | - 93 - |
| 5.1. Características de los pacientes.....                                 | - 93 - |
| 5.1.1. Pacientes y periodo de estudio.....                                 | - 93 - |

|   |         |
|---|---------|
| 5.1.2. Pacientes no incluidos en el estudio. ....         | - 95 -  |
| 5.1.3. Procedencia.....                                   | - 98 -  |
| 5.1.4. Antecedentes personales.....                       | - 100 - |
| 5.1.5. Síntomas y signos.....                             | - 100 - |
| 5.2. Resultados de la IIM-pHmetría .....                  | - 106 - |
| 5.3. Resultados de la endoscopia y biopsia esofágica..... | - 117 - |
| 5.3.1. Endoscopia y biopsia esofágica. ....               | - 117 - |
| 5.3.2. Medición de la línea basal de impedancia.....      | - 121 - |
| 5.4. Resultados de la laringoscopia.....                  | - 124 - |
| 5.5. Resultados del tratamiento .....                     | - 127 - |
| 5.6. Resultados del análisis coste-efectividad .....      | - 130 - |
| 6. DISCUSIÓN.....   | - 139 - |
| 7. CONCLUSIONES .....                                     | - 151 - |
| 8. BIBLIOGRAFÍA.....                                      | - 155 - |



## ÍNDICE DE FIGURAS

|   |         |
|---|---------|
| FIGURA 1. Anatomía de la unión esófagogástrica y barrera antirreflujo fisiológica. -                      | 15 -    |
| FIGURA 2. Visión endoscópica de esofagitis de distinta etiología.....                                     | - 27 -  |
| FIGURA 3. Catéter de IIM-pHmetría para talla mayor de 150 cm. ....  | - 59 -  |
| FIGURA 4. Grabadora portátil Sleuth de Sandhill Scientific. ....  | - 61 -  |
| FIGURA 5 . Reflujo y deglución en un trazado de IIM-pHmetría. ....  | - 71 -  |
| FIGURA 6. Trazado de IIM-pHmetría que muestra un reflujo ácido. ....                                      | - 72 -  |
| FIGURA 7. Visión endoscópica de lesiones por esofagitis por reflujo en algunos de nuestros pacientes..... | - 82 -  |
| FIGURA 8. Distribución de los pacientes por edad en años.....   | - 94 -  |
| FIGURA 9. Número de IIM-pHmetrías realizadas cada año.....  | - 95 -  |
| FIGURA 10. Pacientes incluidos y no incluidos en el estudio.....  | - 97 -  |
| FIGURA 11. Pacientes derivados por las diferentes Unidades cada año.....                                  | - 99 -  |
| FIGURA 12. Síntomas más frecuentes en todos los pacientes en porcentajes.....                             | - 102 - |
| FIGURA 13. Síntomas típicos por grupos de edad en porcentajes. ....                                       | - 104 - |
| FIGURA 14. Síntomas atípicos por grupos de edad en porcentajes. ....                                      | - 105 - |
| FIGURA 15. Efectividad incremental de la IIM-pHmetría respecto a la pHmetría..                            | - 133 - |



## ÍNDICE DE TABLAS

|  |       |
|--|-------|
| TABLA 1. Pacientes con mayor probabilidad de padecer ERGE complicada.....            | 14 -  |
| TABLA 2. Síntomas y signos que pueden estar asociados a ERGE. ....                   | 17 -  |
| TABLA 3. Síntomas más frecuentes de ERGE en niños según su edad.....                 | 18 -  |
| TABLA 4. Síntomas de alarma en pacientes con regurgitaciones o vómitos.....          | 19 -  |
| TABLA 5. Principales diferencias entre la pHmetría y la IIM-pHmetría.....            | 25 -  |
| TABLA 6. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la ERGE.....         | 39 -  |
| TABLA 7. Características de los gastroscopios utilizados.....                        | 65 -  |
| TABLA 8. Principales parámetros a analizar en la IIM-pHmetría.....                   | 74 -  |
| TABLA 9. Valores patológicos del IR y los principales “scores” según la edad. ....   | 76 -  |
| TABLA 10. Parámetros para valorar la relación entre síntomas y reflujo.....          | 77 -  |
| TABLA 11. Clasificación de Los Ángeles para la esofagitis por reflujo.....           | 81 -  |
| TABLA 12. Costes de la pHmetría, de la IIM-pHmetría y coste incremental.....         | 87 -  |
| TABLA 13. Resultados de parámetros básicos de la IIM-pHmetría.....                   | 108 - |
| TABLA 14. Índice de reflujo y score patológicos. ....                                | 110 - |
| TABLA 15. SI, SSI y SAP para reflujos ácidos, no ácidos y todos los reflujos.....    | 112 - |
| TABLA 16. Resumen de los parámetros de asociación de síntomas y reflujos. ....       | 114 - |
| TABLA 17. Resumen de los resultados de la IIM-pHmetría. ....                         | 115 - |
| TABLA 18. Resultados de la endoscopia y la biopsia esofágica. ....                   | 119 - |
| TABLA 19. Coincidencia entre el resultado de la endoscopia y de la IIM-pHmetría..... | 121 - |
| TABLA 20. Media y rango de la línea basal de impedancia. ....                        | 123 - |
| TABLA 21. Resultados de la laringoscopia. ....                                       | 126 - |
| TABLA 22. Coincidencia entre el resultado de la laringoscopia y la IIM-pHmetría..... | 127 - |
| TABLA 23. Tratamiento antes y después de la IIM-pHmetría.....                        | 128 - |
| TABLA 24. Pacientes con IIM-pHmetría normal con tratamiento previo.....              | 130 - |



## LISTADO DE ABREVIATURAS

---

**AF:** Antecedentes Familiares.

**ALTE:** Apparent Life Threatening Event o Episodios Aparentemente Letales.

**Anti-H2:** Antagonistas del receptor H2 de la histamina.

**AP:** Antecedentes Personales.

**APLV:** Alergia a las Proteínas de la Leche de Vaca.

**APT:** Acid Percent Time o Porcentaje de Tiempo (de exposición a pH) Ácido.

**AR:** Anti-Reflujo.

**ARPT:** All Reflux Percent Time o Porcentaje de Tiempo de Todos los Reflujos.

**BAC-P:** Bloqueadores de Ácido Competitivos por el Potasio.

**BEI:** Bolus Exposure Index o Índice de Exposición del Bolo.

**CPU:** Central Processing Unit o Unidad Central de Procesamiento.

**EDA:** Endoscopia Digestiva Alta.

**EE:** Erosive Esophagitis o Esofagitis Erosiva.

**EEl:** Esfínter Esofágico Inferior.

**ERGE:** Enfermedad por Reflujo Gastro-Esofágico.

**ESPGHAN:** European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

**EURO-PIG:** European Pediatric Impedance Group o Grupo Europeo de Impedancia Pediátrica.

**FC:** Frecuencia Cardiaca.

**FDA:** Food and Drug Administration o Administración para Fármacos y Alimentos.

**FEA:** Facultativo Especialista de Área.

**Fr:** French (unidad que se utiliza para medir el calibre del material médico con forma cilíndrica, de manera que 3 Fr corresponden aproximadamente a 1 mm).

**GABA:** Gamma Amino Butyric Acid o ácido amino butírico.

**GB:** Gigabyte (unidad de almacenamiento de información equivalente a mil millones de bytes, utilizada frecuentemente en informática).

**GHz:** Gigahercio (unidad de medida de frecuencia utilizada en informática para indicar la velocidad de la unidad central de procesamiento de un ordenador).

**G-PIG:** German Pediatric Impedance Group o Grupo Alemán de Impedancia Pediátrica.

**IBP:** Inhibidor de la Bomba de Protones.

**IIM:** Impedancia Intraluminal Multicanal.

**IR:** Índice de Reflujo.

**IV:** Intravenoso.

**MACT:** Median Acid Clearance Time o Tiempo Medio de Aclaramiento del Ácido.

**MB:** Megabyte (unidad de almacenamiento de información equivalente a un millón de bytes, utilizada frecuentemente en informática).

**MBCT:** Median Bolus Clearance Time o Tiempo Medio de Aclaramiento del Bolo.

**MUPS:** Multi Unit Pellet System o Sistema de Gránulos Multi Unidad.

**NAPT:** Non Acid Percent Time o Porcentaje de Tiempo (de exposición a pH) No Ácido.

**NASPGHAN:** North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

**NERD:** Non Erosive Reflux Disease o Enfermedad por Reflujo No Erosiva.

**Ohm:** Ohmio (unidad de resistencia eléctrica en el Sistema Internacional de Unidades).

**OMA:** Otitis Media Aguda.

**ORL:** Otorrinolaringología.

**PCI:** Parálisis Cerebral Infantil.

**RAM:** Random Acces Memory o Memoria de Acceso Aleatorio, que es la memoria que utiliza un procesador para recibir instrucciones y guardar los resultados

**RCP:** Reanimación Cardio-Pulmonar.

**RGE:** Reflujo Gastro-Esofágico.

**SaO2:** Saturación de oxígeno.

**SAP:** Symptom Association Probability o Probabilidad de Asociación a Síntomas.

**SEGHNP:** Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.

**SI:** Symptom Index o Índice de Síntomas.

**SS:** Seguridad Social.

**SSI:** Symptom Sensitivity Index o Índice de Sensibilidad a Síntomas.

**TA:** Tensión arterial.

**TEGD:** Tránsito Esófago-Gastro-Duodenal.

**VHS:** Virus Herpes Simplex.



# INTRODUCCIÓN



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. REFLUJO GASTROESOFÁGICO

#### 1.1.1. DEFINICIÓN.

Según las últimas guías de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN), publicadas en 2.009 y revisadas en 2.013, el reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso del contenido gástrico al esófago, con o sin regurgitación o vómito (1-3). Se trata de un fenómeno fisiológico que ocurre varias veces al día en todas las personas sanas y a cualquier edad. Normalmente son episodios de reflujo que duran menos de 3 minutos, que ocurren en el periodo posprandial y que producen pocos o ningún síntoma (4).

La regurgitación es el paso del contenido gástrico refluido hacia la faringe o la boca, a veces con expulsión del mismo al exterior. Generalmente la regurgitación suele producirse sin esfuerzo y no sale a propulsión (a diferencia del vómito), aunque puede ser enérgica en algunos lactantes. El vómito se define como la expulsión del contenido gástrico con esfuerzo mediante la coordinación de una respuesta motora voluntaria y autonómica. Estos dos síntomas suelen estar presentes en el RGE y no tienen por qué considerarse patológicos (2).

Sin embargo, en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago causa síntomas importantes y/o complicaciones. En este caso los pacientes no tienen una ganancia ponderal adecuada y/o su calidad de vida se ve disminuida por los síntomas o complicaciones que presentan (1-3).

El RGE en los lactantes es mucho más frecuente porque la madurez de todos los mecanismos antirreflujo del organismo, como son la barrera anatómica antirreflujo, la anatomía del esófago intraabdominal, el tono del esfínter esofágico inferior y la peristalsis esofágica, se completa entre el primer y el segundo año de vida. De esta forma, hablamos de RGE fisiológico en aquellos lactantes que presentan regurgitaciones frecuentes pero tienen una adecuada ganancia ponderal y ausencia de síntomas o signos de RGE complicado. Esta condición tiene un curso benigno, no necesita de la realización de pruebas complementarias y sólo precisa seguir algunas recomendaciones dietéticas y posturales, ya que se resuelve espontáneamente entre los 12 y los 14 meses de vida. La clave está en la correcta distinción entre RGE y ERGE, para evitar la realización de pruebas diagnósticas o la aplicación de tratamientos innecesarios (5).

---

#### 1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

El RGE afecta a más de dos tercios de los lactantes sanos, suponiendo al menos el 25% de las consultas en Pediatría y algo más de las de Gastroenterología Pediátrica (6, 7). En los países occidentales el RGE alcanza su máxima expresión a los 2 meses de vida, disminuyendo bruscamente a partir de los 4 meses, hasta resolverse sobre los 12-14 meses (5-7). Sin embargo, en algunos países asiáticos el descenso se produce del nacimiento en adelante (8-11). Se ha observado una menor prevalencia de regurgitaciones en los lactantes con lactancia materna exclusiva, aunque podría influir el hecho de que en los lactantes alimentados con fórmula artificial es más frecuente la alergia a proteínas de la leche de vaca (7).

La ERGE tiene una prevalencia mucho menor a la del RGE, aunque en los últimos años se ha detectado un aumento de la misma a nivel mundial y en todas las edades. La mayor prevalencia se encuentra en Europa Occidental y Norteamérica, en torno al 10-20% (12), frente al 8,5% de Extremo Oriente (13). Estudios epidemiológicos realizados en gemelos apuntan a que existe cierta predisposición genética a padecer la ERGE y sus complicaciones, como la esofagitis erosiva, el esófago de Barrett o el adenocarcinoma esofágico (14, 15). En el caso de la esofagitis erosiva en lactantes, se calcula que su prevalencia es aproximadamente del 5% (5).

Hay que tener en cuenta que la ERGE está infradiagnosticada en muchos países en desarrollo debido a que los síntomas no son específicos y a la escasez de herramientas para el diagnóstico en la mayoría de los centros médicos. Sin embargo, en los países desarrollados nos encontramos con el problema contrario, siendo una patología sobrediagnosticada y, por tanto, también tratada en exceso (5).

En diferentes estudios se han identificado una serie de grupos de riesgo con mayor probabilidad de padecer ERGE y sus complicaciones (16, 17). Entre las situaciones que favorecerían la ERGE complicada se encontrarían: la obesidad; la parálisis cerebral infantil (PCI) y otras enfermedades neurológicas; ciertos síndromes genéticos; la atresia esofágica intervenida y otras alteraciones congénitas del esófago; la hernia de hiato; la acalasia intervenida; la fibrosis quística; los trasplantados de pulmón y los pacientes con antecedentes familiares (AF) de ERGE, esófago de Barrett o adenocarcinoma esofágico (tabla 1). Aunque la prematuridad se ha postulado para incluirla en estos grupos de riesgo, no existe la suficiente evidencia científica para hacerlo y lo mismo ocurre con la displasia broncopulmonar (1, 2).

TABLA 1. Pacientes con mayor probabilidad de padecer ERGE complicada.

|  |
|--|
| • <b>Obesidad</b>  |
| • <b>Algunos síndromes genéticos</b>   |
| • <b>PCI y otras enfermedades neurológicas</b>                                     |
| • <b>Atresia esofágica intervenida y otras alteraciones congénitas del esófago</b> |
| • <b>Acalasia intervenida</b>  |
| • <b>Hernia de hiato</b>   |
| • <b>Fibrosis quística</b>   |
| • <b>Trasplantados de pulmón</b>   |
| • <b>AF de ERGE, esófago de Barret o adenocarcinoma esofágico</b>                  |
| • <b>¿Prematuridad?</b>  |
| • <b>¿Displasia broncopulmonar?</b>  |

---

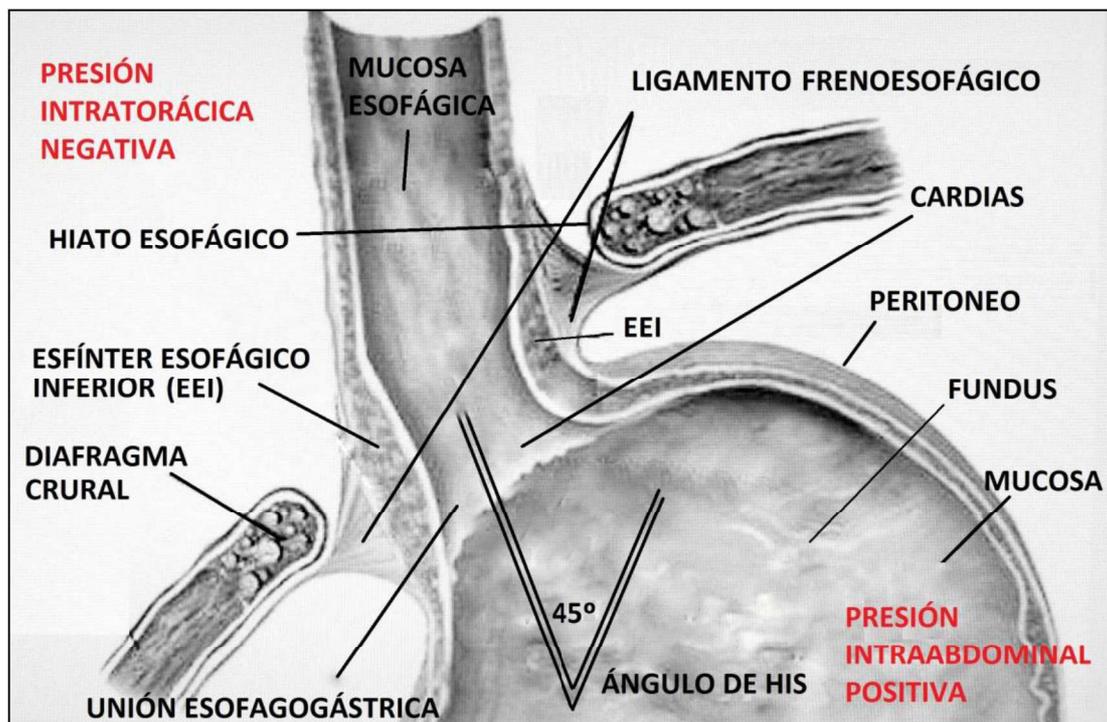
### 1.1.3. ETIOPATOGENIA.

Los episodios de reflujo ocurren normalmente durante relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI) que no van acompañadas de deglución, permitiendo el paso del contenido gástrico hacia el esófago. Menos frecuentemente, los reflujos se ocasionan cuando hay un incremento súbito de la presión intraabdominal, que no va acompañado del debido aumento del tono del EEI. Otro mecanismo de producción sería cuando el tono basal del EEI se encuentra disminuido de manera crónica (18, 19).

La ERGE se produce cuando fracasa uno o varios de los mecanismos de defensa que el organismo posee ante el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. Estas situaciones pueden ser el aclaramiento o tamponamiento inadecuados del material refluído, el retraso en el vaciamiento gástrico, las alteraciones en la reparación del epitelio esofágico o la disminución de los reflejos nerviosos que protegen al tracto aerodigestivo (20). La figura 1 muestra la anatomía de la unión esofagogástrica y los principales componentes de la barrera antirreflujo fisiológica.

En la hernia de hiato todos los mecanismos de defensa antirreflujo del EII (el soporte muscular, la porción intraabdominal del esófago y el ángulo de His) se ven afectados, por lo que se producen relajaciones transitorias del EII con mayor frecuencia. En su evolución, la esofagitis erosiva puede derivar en un acortamiento del esófago que termina favoreciendo la hernia de hiato. Por tanto, la hernia de hiato es frecuente en los niños y adultos con complicaciones graves por reflujo y el tamaño de la hernia es el mayor determinante de la gravedad de la ERGE (21).

FIGURA 1. Anatomía de la unión esofagogástrica y barrera antirreflujo fisiológica.



---

#### 1.1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ERGE.

Los síntomas y signos de la ERGE (tabla 2) los podemos dividir en esofágicos o típicos y extraesofágicos o atípicos. Entre los esofágicos se incluyen las regurgitaciones, los vómitos, el dolor epigástrico o retroesternal, la disfagia, el fallo de medro y la esofagitis. Los extraesofágicos se dividen según su asociación a ERGE esté bien establecida (tos, laringitis, sibilancias del lactante, erosiones del esmalte dental) o propuesta (faringitis, sinusitis u otitis recurrente).

Los pacientes con ERGE se pueden clasificar por sus síntomas en típicos, atípicos o mixtos; o por los hallazgos objetivados en la mucosa esofágica durante una endoscopia digestiva alta en esofagitis erosiva (EE) o enfermedad por reflujo no erosiva (NERD) (22).

Entre los fenómenos neuroconductuales asociados a RGE se incluyen la rumiación y el síndrome de Sandifer. La rumiación es una entidad clínica no muy frecuente en la que, por contracción voluntaria de los músculos abdominales, se regurgita la comida recién ingerida, se mastica y se vuelve a tragar. El síndrome de Sandifer consiste en movimientos paroxísticos distónicos del cuello, cabeza y tronco, que suelen tener lugar tras las comidas y ceden durante el sueño (1-3).

Las manifestaciones clínicas de la ERGE varían según la edad del paciente (tabla 3). En los lactantes menores de un año predominan las regurgitaciones o vómitos asociados a rechazo de la alimentación, dolor con la ingesta, estancamiento ponderal, disfagia y arqueamiento de la espalda durante las tomas. Entre los síntomas extradigestivos destacan la tos, las sibilancias, las apneas y los síntomas de la vía aérea superior.

TABLA 2. Síntomas y signos que pueden estar asociados a ERGE.

| Síntomas                             | Signos                                 |
|--------------------------------------|--|
| Regurgitación recurrente y/o vómitos | Esofagitis                             |
| Dolor retroesternal o epigástrico    | Estenosis esofágica                    |
| Disfagia/odinofagia                  | Esófago de Barrett                     |
| Hematemesis                          | Rechazo de la alimentación             |
| Irritabilidad (en lactantes)         | Anemia                                 |
| Rumiación                            | Erosiones del esmalte dental           |
| Tos                                  | Inflamación laríngea/faríngea          |
| Estridor                             | Neumonía recurrente                    |
| Disfonía                             | Pausas de apnea                        |
| Sibilancias                          | Síndrome de Sandifer                   |
| Pérdida de peso o fallo de medro     | Episodios aparentemente letales (ALTE) |

Entre el año y los 5 años, podemos encontrar regurgitaciones, vómitos, dolor abdominal, anorexia y rechazo de la alimentación. En pacientes con esofagitis puede producirse aversión a ciertos alimentos, al asociar la ingesta de los mismos con el dolor. Esto, junto con las dificultades en la alimentación (por los episodios recurrentes de regurgitación) y las pérdidas de nutrientes secundarias a los vómitos, puede derivar en un aumento insuficiente de peso o incluso desnutrición (2).

Los niños mayores y adolescentes suelen presentar síntomas parecidos a los de los adultos, como son la pirosis, la epigastralgia, el dolor retroesternal, la disfagia y los eructos, con predominio nocturno de la sintomatología. Como síntomas extraesofágicos encontramos tos nocturna, quemazón en la garganta, laringitis, disfonía, sinusitis crónica, sibilancias, neumonía recurrente o erosiones del esmalte dental. La progresión del deterioro dental en un paciente bajo tratamiento debe hacernos sospechar el fracaso de dicho tratamiento. Hay que puntualizar que a estas edades obtendremos una información más fidedigna entrevistando directamente a los pacientes, en vez de a sus padres (23).

TABLA 3. Síntomas más frecuentes de ERGE en niños según su edad.

| Lactantes  | Niños mayores y adolescentes  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos recurrentes</li> <li>• Rechazo de la alimentación</li> <li>• Irritabilidad</li> <li>• Estancamiento ponderal</li> <li>• Trastornos del sueño</li> <li>• Síntomas respiratorios (sibilancias, apneas)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vómitos recurrentes</li> <li>• Dolor abdominal/pirosis</li> <li>• Disfagia</li> <li>• Asma</li> <li>• Neumonía recurrente</li> <li>• Síntomas de vía aérea superior (tos crónica, estridor, disfonía)</li> </ul> |

### 1.1.5. DIAGNÓSTICO.

Como en los adultos, en los niños mayores y adolescentes, el diagnóstico de ERGE cuando los síntomas son típicos (pirosis, regurgitaciones) se puede hacer en base a la historia clínica y la exploración física (1, 24). En el caso de los lactantes y niños pequeños, hay que tener en cuenta que no existen síntomas o grupos de síntomas patognomónicos de ERGE ni que predigan una óptima respuesta al tratamiento (1-3). Con una adecuada valoración clínica también descartaremos algunos síntomas de alarma que nos deben hacer pensar que se trata de otras patologías que también cursan con regurgitaciones o vómitos (tabla 4).

Por debajo de los 8-12 años, aunque los pacientes son capaces de referir dolor, no poseen la suficiente precisión para definir la calidad, localización, intensidad o gravedad del mismo. Por este motivo, se han realizado y validado una serie de cuestionarios con los síntomas de ERGE que pueden ayudar en el diagnóstico o seguimiento de estos pacientes, aunque ninguno de ellos nos puede asegurar o descartar el diagnóstico (25). Además, la gravedad de los síntomas referidos no se correlaciona bien con la gravedad del reflujo o de la esofagitis objetivados en las pruebas diagnósticas realizadas. Por tanto, en estas edades o cuando los síntomas son atípicos, puede ser necesaria la ayuda de pruebas complementarias para confirmar la presencia de ERGE o sus complicaciones (26, 27).

En definitiva, las pruebas complementarias son útiles para detectar la presencia de reflujo patológico o sus complicaciones, para encontrar una relación causal entre reflujos y síntomas, para evaluar la respuesta al tratamiento y para descartar otras patologías (1-3, 28).

TABLA 4. Síntomas de alarma en pacientes con regurgitaciones o vómitos.

- Fiebre
- Fallo de medro
- Inicio de los vómitos tras los 6 meses de vida
- Vómitos recurrentes con esfuerzo
- Vómitos biliosos
- Hematemesis o hematoquecia
- Dolor o distensión abdominal
- Diarrea o estreñimiento
- Hepatoesplenomegalia
- Macro/microcefalia
- Letargia
- Convulsiones
- Fontanela abombada
- Sospecha o certeza de síndrome genético o metabolopatía

#### 1.1.5.1. TRÁNSITO ESOFAGOGASTRODUODENAL.

Esta prueba nos ofrece imágenes fluoroscópicas seriadas del tracto digestivo hasta el ángulo de Treitz, tras deglución de un contraste baritado. Hoy en día su uso en el diagnóstico de la ERGE no está justificado. Por un lado, al realizarse en un corto periodo de tiempo puede no diagnosticarla y, por otro lado, puede detectar reflujos fisiológicos como falsos positivos. Además, no tiene correlación con la gravedad del reflujo ni de la esofagitis. Sin embargo, sí puede tener utilidad en el diagnóstico diferencial de un paciente con vómitos (sobre todo si éstos son biliosos) para descartar anomalías anatómicas como pueden ser la malrotación intestinal o la atresia duodenal (1, 3).

---

#### 1.1.5.2. ECOGRAFÍA ESOFAGOGÁSTRICA.

Esta prueba no se recomienda en la evaluación rutinaria de la ERGE en niños, ya que es incapaz de diferenciar RGE fisiológico de ERGE (1). Cuando se compara con el registro de pHmetría de 24 horas, tiene una sensibilidad del 95% para el diagnóstico de ERGE, pero con una especificidad muy baja (11%), sin objetivarse correlación entre la frecuencia de los reflujos detectados con doppler color y el índice de reflujo de la pHmetría (29). La utilidad de la ecografía en la ERGE se fundamenta en aportar datos anatómicos y funcionales (medición de la longitud del esófago abdominal, del diámetro esofágico, del grosor de la pared esofágica o del ángulo de His) que puedan influir en la pérdida de la barrera antirreflujo fisiológica. Asimismo, es útil para descartar otras causas de síntomas de ERGE como los vómitos, siendo la prueba de elección para el diagnóstico de la estenosis hipertrófica de píloro (30).

---

#### 1.1.5.3. GAMMAGRAFÍA GASTROESOFÁGICA.

Se basa en la detección del paso del estómago al esófago o a los pulmones de sólidos o líquidos marcados con tecnecio-99. Entre sus inconvenientes está el que sólo analiza el RGE del periodo posprandial inmediato. Sus ventajas son el poder identificar RGE incluso después de una comida con pH neutro, la evaluación del vaciamiento gástrico y la detección de aspiración a vía aérea. Puede estar indicada en pacientes con síntomas de retención gástrica o con clínica respiratoria crónica refractaria. Sin embargo, un retardo en el vaciamiento gástrico no es diagnóstico de ERGE, al igual que una prueba normal no descarta la aspiración. Además, la falta de estandarización de la técnica y la ausencia de valores normales para cada edad, limitan aún más el uso de esta prueba. Por todo ello, no es una prueba recomendada en el estudio rutinario de ERGE (1, 3).

---

#### 1.1.5.4. MANOMETRÍA ESOFÁGICA.

Es útil para descartar trastornos en la motilidad del esófago en pacientes cuyos síntomas principales sean la disfagia y/o la odinofagia, pero no es suficiente para realizar un diagnóstico de ERGE. Puede ser útil en pacientes que no han respondido a la terapia de supresión de ácido y tienen una endoscopia normal, con el objetivo de detectar trastornos motores como la acalasia. También se puede utilizar para localizar el EEI y colocar correctamente la sonda de pHmetría (1).

---

#### 1.1.5.5. PHMETRÍA ESOFÁGICA.

La pHmetría intraluminal esofágica mide la frecuencia y la duración de los episodios de reflujos ácidos en el esófago. La mayoría de los dispositivos disponibles constan de un catéter que se introduce en el esófago vía nasal, con uno o más sensores de pH (de antimonio, de cristal o de efecto campo ión-sensible) que va conectado a una grabadora portátil donde se registra la información y en la que el paciente puede indicar los síntomas que acontezcan durante el estudio, que suele durar 24 horas. Aunque existen programas informáticos para el análisis de los datos, previamente se recomienda revisar el estudio visualmente en busca de fallos o para establecer correlaciones con la clínica del paciente (1).

Los nuevos sensores de pH sin cable pueden anclarse en la mucosa esofágica mediante endoscopia y permiten el registro durante más de 48 horas, sin los inconvenientes que supone tener un catéter nasoesofágico conectado a una grabadora. El tamaño de los sensores actuales no permite su uso en lactantes pequeños y además para su colocación se requiere sedación o anestesia. Por otra parte, los beneficios, riesgos o indicaciones del uso de estos nuevos dispositivos en niños no han sido bien establecidos, al igual que no está clara la reproductibilidad de los resultados entre ambos tipos de sensores (31-33).

El episodio de reflujo ácido se define por una caída del pH esofágico por debajo de 4 y se ha elegido esa cifra por convención, ya a partir de ella se produce la pirosis en el adulto. Los parámetros que se obtienen habitualmente en el registro de pHmetría son: el número total de reflujos, el número de reflujos con duración mayor a 5 minutos, la duración del episodio más largo y el índice de reflujo (IR) o porcentaje del tiempo total del estudio en el que el pH ha sido menor de 4. El índice de reflujo es el marcador más usado como resumen de los datos obtenidos. Se han desarrollado otros marcadores de puntuación o “scores” (Vandenplas, Boix-Ochoa o DeMeester) pero ninguno es claramente superior al IR (34-36). Los valores normales se han establecido para electrodos de cristal y de antimonio, pero no para los de efecto campo ión-sensible ni para los electrodos sin cable (37-39). Para evaluar la relación entre los reflujos y los síntomas/signos se utilizan los siguientes parámetros: índice sintomático (SI), índice de sensibilidad de síntomas (SSI) y probabilidad de asociación a síntomas (SAP). Su valoración conjunta aumenta la posibilidad de relación entre los síntomas/signos y los reflujos ácidos (40, 41).

Las mayores ventajas de la pHmetría radican en poder evaluar al paciente en condiciones más fisiológicas y durante más tiempo, cuantificar el RGE y relacionar los episodios de reflujo con síntomas o signos. La mayor limitación es la incapacidad de detectar reflujos no ácidos o débilmente ácidos, lo cual es especialmente importante en el caso de los lactantes, ya que su alimento principal es la leche, que alcaliniza los reflujos posprandiales y éstos no pueden ser detectados (42-44).

En resumen, las indicaciones de la pHmetría serían las siguientes: evaluación de síntomas extradigestivos o atípicos de ERGE, detección de RGE oculto, evaluación de la respuesta al tratamiento con antisecretores y valoración pre o posoperatoria de pacientes con ERGE. Cuando los síntomas son típicos o la ERGE ha sido diagnosticada mediante otras pruebas, la pHmetría no está indicada. Sin embargo, hay que matizar que la gravedad del reflujo ácido no se correlaciona adecuadamente con la gravedad de los síntomas o sus complicaciones (1). En un paciente diagnosticado de esofagitis con pHmetría normal, debemos pensar en otras etiologías distintas a la ERGE (45, 46).

#### 1.1.5.6. IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL COMBINADA CON PHMETRÍA.

La impedancia intraluminal multicanal (IIM) se basa en un catéter intraesofágico con varios sensores que detectan la impedancia (o resistencia) a una débil corriente eléctrica, que presenta el contenido del esófago. Según la impedancia que tenga (correspondiendo la máxima impedancia a los gases y la mínima a los líquidos) puede determinar si el material intraesofágico es sólido, líquido, gaseoso o mixto. Asimismo, se puede saber si el movimiento es anterógrado (deglución) o retrógrado (reflujo), según los cambios en la impedancia se produzcan desde los sensores proximales hacia los distales o viceversa (47, 48). Los electrodos de impedancia y los de pH se pueden combinar en un mismo catéter y uniendo la información aportada por ambos, podremos saber si los reflujos son ácidos, débilmente ácidos o no ácidos. Además, es capaz de detectar volúmenes extremadamente pequeños de bolo alimenticio (49). Por tanto, se trata de una técnica relativamente nueva, que nos aporta más información acerca del material refluído en comparación con la pHmetría convencional, aunque todavía no han sido establecidos los valores normales para cada edad (50-52).

Al igual que en la pHmetría convencional, el catéter va unido a una grabadora portátil en la que el paciente puede registrar los síntomas, cuya asociación a los reflujos se analizará también con el SI, SSI y SAP. Antes de efectuar el análisis de los datos por el programa informático específico, también se recomienda una revisión del estudio a mano, que precisará más tiempo que en la pHmetría (53). Cuando se usa de manera simultánea con la videopolisomnografía o la manometría, es bastante útil para probar si existe asociación entre los reflujos y síntomas como apnea, tos, otros síntomas respiratorios o síntomas conductuales. La prueba es de especial valor en el periodo posprandial y en otros casos en los que el contenido gástrico no es ácido, como en los pacientes con tratamiento supresor del ácido. De todas formas, todavía no se ha esclarecido la relación existente entre los síntomas y los reflujos débilmente ácidos (54-58). Las principales diferencias con la pHmetría convencional se muestran en la tabla 5.

La línea basal de impedancia obtenida en un registro de 24 horas de IIM-pHmetría es un nuevo parámetro que en los últimos años ha demostrado guardar relación con la integridad de la mucosa esofágica. De esta forma, cuando la línea basal de impedancia se encuentra disminuida, refleja una pérdida de la resistencia de la mucosa al paso de una corriente eléctrica (o aumento de su conductividad), como ocurre en la esofagitis. Dependiendo de en qué canales del catéter de IIM-pHmetría se produzcan dichos cambios de la línea basal de impedancia (proximales, medios o distales) podremos también saber la localización de la lesión (59).

Este nuevo parámetro tiene la ventaja de objetivar cambios en la mucosa esofágica antes incluso de que éstos sean visibles en el estudio histológico, lo cual tiene especial interés en los pacientes con NERD (60).

De manera fisiológica, los niños menores de 3 años presentan valores bajos de la línea basal de impedancia, que se va incrementando progresivamente desde los primeros meses de vida hasta los 4 años, manteniéndose estable posteriormente. Por tanto, en este grupo de edad un nivel bajo de la línea basal no tiene por qué ser sinónimo de esofagitis (61).

TABLA 5. Principales diferencias entre la pHmetría y la IIM-pHmetría.

|  | <b>pHmetría</b>          | <b>IIM-pHmetría</b>    |
|--|--------------------------|------------------------|
| <b>Reflujo ácido (pH &lt; 4)</b>           | <b>Sí</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Reflujo no ácido (pH ≥ 4)</b>           | <b>No</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Reflujo posprandial</b>                 | <b>No</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Reflujo ácido superpuesto</b>           | <b>No</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Reflujo gaseoso</b>                     | <b>No</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Dirección del bolo</b>                  | <b>No</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Aclaramiento químico (de pH &lt; 4)</b> | <b>Sí</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Aclaramiento del bolo</b>               | <b>No</b>                | <b>Sí</b>              |
| <b>Altura del reflujo</b>                  | <b>1 ó 2 niveles</b>     | <b>6 niveles</b>       |
| <b>Valores normales de los parámetros</b>  | <b>Bien establecidos</b> | <b>No establecidos</b> |
| <b>Coste de la prueba</b>                  | <b>Menor</b>             | <b>Mayor</b>           |
| <b>Tiempo para analizar los datos</b>      | <b>Menor</b>             | <b>Mayor</b>           |
| <b>Dificultad para analizar los datos</b>  | <b>Menor</b>             | <b>Mayor</b>           |

#### 1.1.5.7. ENDOSCOPIA Y BIOPSIA ESOFÁGICA.

La endoscopia digestiva alta permite la visualización directa de la mucosa esofágica para objetivar la presencia y la gravedad del daño ocasionado por el reflujo. Además, permite la toma de biopsias de la mucosa para descartar alteraciones microscópicas (62). Las lesiones endoscópicas que se asocian a ERGE son: eritema, edema, erosiones, úlceras, exudados, estenosis, áreas de posible metaplasia, hernias de hiato y pólipos. Las estenosis más leves pueden pasar desapercibidas con la endoscopia, por lo que la prueba de elección sería el tránsito esofagogastroduodenal (TEGD). La malrotación, la acalasia y otras anomalías anatómicas o motoras también deben diagnosticarse mediante TEGD o manometría (16, 63). La endoscopia sí será útil para descartar otras patologías que pueden cursar con síntomas de ERGE como la enfermedad de Crohn, la úlcera péptica, la infección por *Helicobacter pylori*, la esofagitis eosinofílica o las esofagitis infecciosas (16), como se muestra en la figura 2.

Según los últimos consensos, la esofagitis por reflujo se define por la presencia de ruptura de la mucosa esofágica en la unión esofagogástrica o inmediatamente por encima de la misma, visible mediante endoscopia (1, 2). El eritema de la mucosa o una línea Z irregular no son signos fiables de esofagitis por reflujo (64, 65). La experiencia del endoscopista es clave a la hora de minimizar las diferencias de los hallazgos interobservador (66). Es aconsejable describir el grado de esofagitis mediante un sistema reconocido de clasificación de lesiones de esofagitis objetivadas mediante endoscopia, como la clasificación de Hetzel-Dent o la de Los Ángeles (67). En los niños, la presencia de una mucosa macroscópicamente normal no excluye la presencia de una ERGE no erosiva o de una esofagitis de otra etiología, por lo que siempre deben tomarse biopsias (68-72).

Ya que la ERGE presenta lesiones parcheadas, para una mayor rentabilidad diagnóstica de las muestras, se deben tomar múltiples biopsias de buen tamaño y adecuada orientación, en diferentes localizaciones, coincidiendo con las principales marcas anatómicas del esófago (62, 71, 73). La histología en la ERGE no erosiva puede ser normal o presentar lesiones como: eosinofilia, elongación de papilas, hiperplasia de la membrana basal o esponjiosis; todas ellas con baja sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esofagitis por reflujo (46, 74-77). Además, pueden encontrarse una serie de lesiones inespecíficas tanto en otras esofagitis como en individuos sanos, aunque recientemente se ha encontrado bastante superposición con la esofagitis eosinofílica (78, 79). La principal importancia de la histología en la ERGE radica en la posibilidad de descartar otras causas de esofagitis, como son la esofagitis eosinofílica, las esofagitis infecciosas (por virus *herpes simplex* o *VHS*, *citomegalovirus* o *candida*), lesiones esofágicas por Crohn, esófago de Barrett... (69).

FIGURA 2. Visión endoscópica de esofagitis de distinta etiología.



#### 1.1.5.8. PRUEBAS EN FLUIDOS DEL ESÓFAGO, OÍDO O PULMÓN.

La identificación de lactosa, pepsina o macrófagos cargados de lípidos en aspirados pulmonares o del oído medio, se ha propuesto como posible prueba diagnóstica de ERGE. Sin embargo, no existen estudios controlados que prueben que el reflujo es la única razón de que estos compuestos estén en dichos líquidos ni que su presencia signifique que el RGE sea la causa de patología pulmonar, ótica o sinusal (80-87). Por otro lado, el diagnóstico de reflujo duodenogastroesofágico mediante la detección de bilirrubina en el esófago no se recomienda de rutina, ya que el papel del reflujo biliar en la ERGE resistente a terapia supresora de ácido no ha sido aún esclarecido (88-90).

#### 1.1.5.9. PRUEBA DE TRATAMIENTO EMPÍRICO CON SUPRESORES DEL ÁCIDO.

En niños mayores y adolescentes con síntomas típicos de ERGE, sin síntomas de alarma, se puede probar iniciar tratamiento empírico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) durante cuatro semanas, pudiendo prolongarlo hasta doce semanas si se objetiva mejoría clínica. Estos síntomas típicos son: pirosis, dolor torácico, epigastralgia, dispepsia, náuseas y regurgitaciones (91-94).

En adultos también se ha utilizado con un síntoma atípico, la tos crónica, especialmente cuando es nocturna y asociada a la ingesta de alimentos que favorecen el RGE (95, 96). El tiempo adecuado de respuesta a esta prueba terapéutica no está claro y varía según el paciente (97). De todas formas, hay que tener en cuenta que la mejoría de los síntomas no prueba la presencia de ERGE, ya que éstos pueden mejorar espontáneamente o por efecto placebo (98). Los síntomas de alarma que requerirían un mayor estudio son: pérdida de peso, postración, astenia, hemorragia digestiva y anemia crónica. No hay evidencia para indicar esta prueba terapéutica en lactantes y niños pequeños, en los que los síntomas son menos específicos (1).

---

#### 1.1.6. TRATAMIENTO.

---

##### 1.1.6.1. CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA.

Los cambios en el estilo de vida de los lactantes incluyen modificaciones en la nutrición y en la forma de alimentación, así como cambios posturales. En los niños mayores y adolescentes hablamos de cambios en la dieta y en la postura para dormir, reducción de peso (en el caso de obesidad o sobrepeso) y evitar fumar. Estas medidas son suficientes para mejorar los síntomas en el RGE fisiológico, especialmente en los lactantes con aspecto sano y adecuado aumento de peso. En este grupo de pacientes es de vital importancia tranquilizar a los padres, explicarles la evolución benigna del cuadro e instruirlos en las medidas ya mencionadas (99, 100).

---

##### 1.1.6.1.1. CAMBIOS EN LA ALIMENTACIÓN DEL LACTANTE.

Modificar la alimentación de la madre en los lactantes alimentados con pecho, cambiar la fórmula en el resto y reducir el volumen de las tomas, haciéndolas más frecuentes, son los principales cambios recomendados para los lactantes con ERGE.

Como la alergia a las proteínas de la leche de vaca (APLV) puede presentarse con un cuadro clínico similar a la ERGE, en los lactantes con lactancia materna se recomienda que la madre haga una prueba de 2-4 semanas de exclusión de la leche y el huevo en su dieta, mientras que a los alimentados con fórmula artificial se les sustituirá ésta por una fórmula extensamente hidrolizada o una fórmula elemental. Por supuesto, estas recomendaciones no son aplicables a los lactantes con RGE fisiológico, también llamados “regurgitadores felices” (1-3, 101-108).

Otra recomendación válida en lactantes a término sin APLV, tanto con RGE como con ERGE, es el espesamiento de las tomas con un cacito de cereales de arroz o el uso de fórmulas espesadas o antirreflujo (AR). Sin embargo, en los pretérminos se ha encontrado asociación entre las fórmulas espesadas y la enterocolitis necrotizante (109). Las fórmulas AR pueden estar espesadas con arroz, almidón de maíz, fécula de patata, goma guar o goma de semilla de algarrobo. Mientras que las fórmulas AR tienen una densidad calórica adecuada para el lactante, el espesamiento realizado añadiendo cereales a la leche, aumenta las calorías ingeridas en cada toma. Se ha demostrado que el espesamiento de las tomas reduce la cantidad de regurgitaciones que llegan hasta la boca y los vómitos (que puede suponer una mejora de la calidad de vida del paciente y suele tranquilizar a sus cuidadores), pero no se ha observado una disminución en la frecuencia de los reflujos. Asimismo, aumenta la frecuencia de tos con las tomas (109-120).

En los lactantes con fallo de medro por vómitos y/o regurgitaciones excesivos es recomendable aumentar la densidad calórica de la fórmula, ya que muchas veces la disminución del volumen de las tomas forma parte del tratamiento. Sólo en los casos más graves será necesario el uso de alimentación con sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Esta última está indicada en lactantes con neumonía por aspiración recurrente (121).

#### 1.1.6.1.2. CAMBIOS POSTURALES EN EL LACTANTE.

---

En varios estudios ha quedado demostrado que la posición de decúbito prono reduce significativamente el número de reflujos ácidos, comparado con el decúbito supino. En decúbito supino con la cabeza elevada el reflujo es igual o incluso mayor, que en decúbito supino con la cabeza en horizontal (122-128). Por otro lado, la posición de semiincorporado aumenta el reflujo (129). Por último, aunque la posición de completamente incorporado en el periodo posprandial disminuye el reflujo, es más efectivo el espesamiento de las tomas con cereales de arroz (130).

Debido al mayor riesgo de muerte súbita, la posición en decúbito prono sólo se recomienda cuando el lactante esté despierto y esté siendo vigilado, sobre todo en el periodo posprandial. Durante el sueño sólo se recomienda en lactantes con patología de la vía aérea superior en los que el riesgo de muerte por ERGE supere el riesgo por muerte súbita. En lactantes mayores de un año con RGE o ERGE el decúbito prono sí puede ser beneficioso, ya que el riesgo de muerte súbita es despreciable (131-136).

La posición de decúbito lateral izquierdo ha demostrado ser igual de eficaz que el decúbito prono para reducir el reflujo, a diferencia del decúbito lateral derecho. Sin embargo, no se aconseja porque el decúbito lateral para dormir se considera una postura muy inestable y el lactante podría pasar a decúbito prono de forma inadvertida. Del mismo modo, se desaconseja fijar en posición lateral al bebé con almohadas (137-140).

### 1.1.6.1.3. CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA DE NIÑOS MAYORES Y ADOLESCENTES.

---

Las recomendaciones de cambios en el estilo de vida de niños mayores y adolescentes se basan en los resultados de estudios realizados en adultos, por lo que no está claro que se puedan extrapolar a niños de diferentes edades. Estas recomendaciones constan de medidas dietéticas, medidas posturales, pérdida de peso cuando existe sobrepeso y evitación del tabaco y del alcohol. De todas estas medidas, la pérdida de peso es la que ha demostrado ser más efectiva (141, 142).

En cuanto a la dieta, se recomienda evitar las comidas picantes, el alcohol, la cafeína y el chocolate si éstos le producen síntomas al paciente, pero no hay estudios consistentes que indiquen mejoría del reflujo evitando alimentos (143-151). En un estudio se observó incremento del reflujo en personas que cenaban tarde, frente a los que cenaban pronto, siendo más marcada la diferencia en los que tenían sobrepeso (152). La pérdida de peso se aconseja en todos los que tengan sobrepeso, ya que se ha demostrado ampliamente su eficacia en la disminución del reflujo (153-156). El tabaco se desaconseja por su asociación a adenocarcinoma de esófago en el adulto (157-158). Por otra parte, tres estudios diferentes han demostrado que masticar chicle sin azúcar después de las comidas reduce el RGE (159-161). Por último, en adultos la posición de decúbito lateral izquierdo con la cabeza elevada ha demostrado disminuir el reflujo, por lo que podría también recomendarse a los niños mayores (162-164).

---

### 1.1.6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Los principales fármacos usados hoy en día para el tratamiento de la ERGE en niños son los antiácidos, los protectores de mucosa y los antisecretores de ácido, que son los antagonistas del receptor H2 de la histamina (anti-H2) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los procinéticos han pasado a un segundo plano desde la retirada del mercado de la cisaprida, aunque la domperidona sigue disponible y en uso. Los estudios comparativos entre los distintos fármacos usados en la ERGE se han visto limitados por el empleo de muestras pequeñas, ausencia de controles y uso de parámetros poco fiables como la histología esofágica. No obstante, cada vez existe más evidencia de que los antisecretores de ácido son los más eficaces (sobre todo los inhibidores de la bomba de protones), lo cual ha llevado en ocasiones a un uso indiscriminado de los mismos, prescribiéndolos incluso en el RGE fisiológico (1-3, 5, 165).

#### 1.1.6.2.1. ANTIÁCIDOS.

---

Los antiácidos actúan alcalinizando directamente la acidez gástrica y esofágica, con lo que mejoran la pirosis y permiten la recuperación de la mucosa en la esofagitis por reflujo. Aunque utilizados a demanda consiguen un rápido alivio de los síntomas y tienen fama entre la población general de ser inofensivos, lo cierto es que no ha sido bien estudiado su efecto en los niños y su uso crónico no está exento de importantes efectos secundarios. Los más utilizados son el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio (166, 167). El uso prolongado de antiácidos que contienen aluminio, eleva los niveles plasmáticos de este metal, pudiendo llegar a ser tóxicos y producir osteopenia, raquitismo, anemia microcítica y neurotoxicidad (168-172). El síndrome leche-alcalinos con la triada de hipercalcemia, alcalosis y fallo renal, se puede producir con el uso continuado de preparados con carbonato cálcico (173). En resumen, ya que existen otras opciones terapéuticas más eficaces y seguras, no se recomienda el tratamiento crónico con antiácidos para la ERGE en niños (1-3).

#### 1.1.6.2.2. PROTECTORES DE MUCOSA.

---

La mayoría de los fármacos protectores de mucosa contienen alginato o sucralfato. Los alginatos son sales insolubles del ácido algínico, presente en las paredes celulares de algunas algas pardas, mientras que el sucralfato está compuesto por sacarosa, sulfato y aluminio, que en un medio ácido forman un gel que protege la mucosa. La mayoría de los preparados comerciales con alginato tienen también un antiácido en su composición, lo cual dificulta diferenciar los efectos por separado (174-177). Dado que los estudios en ambos casos son escasos y además el uso de sucralfato a largo plazo podría aumentar los niveles plasmáticos de aluminio, los protectores de mucosa no se recomiendan como única terapia en los síntomas graves de esofagitis erosiva (1-3, 178-180).

#### 1.1.6.2.3. PROCINÉTICOS.

---

Los procinéticos actúan mejorando la contractilidad del esófago, aumentando el tono del EEI y facilitando el vaciamiento gástrico. Sin embargo, ningún procinético ha demostrado ser eficaz en disminuir la frecuencia de las relajaciones transitorias del EEI, que es el principal mecanismo fisiopatológico causante del RGE. Tampoco inducen la curación mucosa en la esofagitis por reflujo y el único efecto antirreflujo que poseen es su efecto anti-regurgitación. Por tanto, muchas veces se utilizan en niños en los que predominan los síntomas secundarios a trastornos de la motilidad esofágica y/o gástrica, los cuales tienen más regurgitaciones/vómitos que dolor. No existe suficiente evidencia científica para recomendar su uso rutinario en el tratamiento de la ERGE, puesto que muchas veces sus potenciales efectos secundarios superan al beneficio obtenido con los mismos (1-3).

La cisaprida es un eficaz procinético que actúa facilitando la liberación de acetilcolina en las sinapsis del plexo mientérico, aumentando el vaciamiento gástrico y el peristaltismo esofágico e intestinal. Algunos estudios realizados en niños con ERGE objetivaron una reducción significativa del índice de reflujo, pero con una escasa disminución de los síntomas (181-133). De todas formas, desde que se descubrió que podía producir un alargamiento del intervalo QTc en el electrocardiograma, que se asocia a mayor riesgo de muerte súbita, ha dejado de comercializarse y su uso ha quedado reducido a casos puntuales bien supervisados en ámbito hospitalario o ciertos ensayos clínicos (184).

La metoclopramida es un antidopaminérgico, con efecto colinérgico y serotoninérgico, que facilita el vaciamiento gástrico. En diversos estudios ha demostrado disminuir los síntomas y el índice de reflujo, pero con una alta proporción de efectos secundarios (113, 185-187). Entre los efectos secundarios que produce destacan la irritabilidad, la letargia, la ginecomastia, la galactorrea y las reacciones extrapiramidales, especialmente las distonías (188, 189). El estrecho margen que separa su efecto terapéutico de los efectos secundarios lleva a no recomendar su uso en niños.

La domperidona es un antagonista de la dopamina que actúa aumentando el tono del EEI y mejorando el peristaltismo. Su uso está limitado en niños debido a la falta de estudios sólidos que prueben su eficacia (190). El efecto secundario más frecuente es la irritabilidad y, en algunas ocasiones, también puede ocasionar reacciones extrapiramidales. Tras publicarse en 2011 y en 2014 sendas alertas por la asociación de su uso con alargamiento del QTc y arritmia ventricular, su prescripción ha quedado aún más limitada (191-195).

El baclofeno es un agonista del ácido gamma aminobutírico (GABA) que ha demostrado reducir los reflujos ácidos y no ácidos en adultos, así como acelerar el vaciamiento gástrico en niños. Sin embargo, tampoco se recomienda su uso debido a sus potenciales efectos secundarios como dispepsia, cansancio, letargia, vértigo y disminución del umbral de convulsión (196-199).

El betanecol es un agonista colinérgico, estudiado en escasos ensayos controlados, con dudosa eficacia y una gran incidencia de efectos secundarios en niños con ERGE (200-204). Por último, la eritromicina es un antagonista de la dopamina que se usa en ocasiones en la gastroparesia para acelerar el vaciamiento gástrico, pero su papel en la ERGE no ha sido investigado adecuadamente (205-207).

#### 1.1.6.2.4. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H2 DE LA HISTAMINA.

---

Los antagonistas de los receptores H2 de la histamina (anti-H2) disminuyen la acidez gástrica, inhibiendo dichos receptores situados en las células parietales del estómago. Existen numerosos estudios controlados aleatorizados en adultos que demuestran que la ranitidina, la famotidina y la cimetidina son superiores al placebo para mejorar los síntomas de ERGE y para la curación de la mucosa esofágica, siendo mayor su eficacia en las esofagitis moderadas que en las graves (208-211). En niños hay estudios controlados aleatorizados con similares resultados para la cimetidina y la nizatidina y, aunque no existen para la ranitidina y la famotidina, los grupos de expertos opinan que estas dos últimas son igual de eficaces que las dos primeras (1-3, 212-215).

Extrapolando los resultados de numerosos estudios realizados en adultos a niños mayores y adolescentes, puede recomendarse el uso de anti-H2 en este grupo de edad para el alivio de los síntomas de la ERGE y para la curación de la esofagitis, pero teniendo en cuenta que son más efectivos los IBP (208, 216, 217). La rápida taquifilaxia que puede desarrollarse con estos fármacos (en torno a 6 semanas) es un inconveniente añadido a su uso crónico (218-220).

En algunos pacientes los anti-H2 pueden producir irritabilidad, cefalea, somnolencia y otros efectos secundarios que pueden confundirse con la persistencia de los síntomas de ERGE, lo cual puede llevar a incrementar erróneamente la dosis del fármaco. Otros efectos secundarios son la enfermedad hepática (sobre todo con la cimetidina) y la ginecomastia, propia de la cimetidina (221-224). Los efectos secundarios derivados de la supresión de la acidez gástrica son los mismos que los producidos por los IBP.

#### 1.1.6.2.5. INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.

---

Los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) actúan inhibiendo la secreción ácida mediante unión covalente irreversible a la H-K ATPasa, también llamada bomba de protones, que constituye el paso final para la secreción de protones de hidrógeno por parte de las células parietales al lumen del estómago. Los estudios en adultos han demostrado que los IBP consiguen un mayor porcentaje de curación de la mucosa en las esofagitis erosivas y además lo hacen más rápidamente, en comparación con los anti-H2. Esto se debe a su capacidad para mantener el pH gástrico igual o mayor de 4 durante periodos de tiempo más prolongados e inhibir la secreción ácida inducida por las comidas. Otra diferencia con los anti-H2 es que su efecto no disminuye con su uso crónico. Por último, la potente supresión de secreción ácida inducida por los IBP deriva en una disminución del volumen del contenido gástrico durante 24 horas, facilitando el vaciamiento del estómago y reduciendo, por tanto, el volumen que refluye hacia el esófago (225-227).

Por sus características farmacocinéticas, los IBP deben tomarse una vez al día, al menos 30 minutos antes de las comidas y poseer una cubierta entérica que los proteja de la acidez gástrica, para poder ser absorbidos correctamente en el duodeno. Se absorben en forma de profármacos que se activarán con el pH ácido del estómago, con una vida media en plasma corta, de unas 2 horas.

Por otro lado, la máxima supresión ácida se alcanza en torno a los 4 días de haber iniciado el tratamiento. Los niños entre 1-10 años parecen necesitar más dosis por kilogramo de peso para conseguir los mismos efectos que los adolescentes y adultos. Sin embargo, los menores de 6 meses necesitan dosis menores, que los niños mayores y adolescentes (228-230).

En España no se comercializa ninguna formulación líquida para lactantes y niños pequeños y no hay estudios que avalen la eficacia de las fórmulas magistrales preparadas en las farmacias. Abrir las cápsulas o partir los comprimidos deja al fármaco desprotegido ante la acidez gástrica del estómago. Los preparados denominados MUPS (Multi Unit Pellet System) se pueden diluir y están compuestos por múltiples microesferas, cada una de las cuales posee su propia protección entérica, permitiendo una fácil administración a lactantes, niños pequeños o pacientes alimentados por sonda (231-233).

Los IBP disponibles en el mercado son: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y dexlansoprazol. En Europa sólo está aprobado el uso en niños del omeprazol y el esomeprazol, mientras que en Norteamérica también está incluido el lansoprazol. Ninguno de ellos está aprobado en menores de un año. No existen grandes diferencias entre los distintos IBP y todos son bien tolerados (234-243). No obstante, hay que destacar al esomeprazol por su potente y prolongada supresión ácida y al dexlansoprazol MR, que no necesita ser tomado antes de las comidas porque posee dos tipos distintos de gránulos que se activan a diferentes pH, alcanzando 2 picos plasmáticos (a las 1-2 horas y a las 4-5 horas) con lo que consigue una inhibición ácida más sostenida (244-247).

Los IBP producen 4 tipos de efectos indeseables en los niños: reacciones idiosincrásicas, interacciones con otros fármacos, hipergastrinemia e hipoclorhidria.

Las reacciones idiosincrásicas ocurren en un 14% de los pacientes que toman IBP, siendo las más comunes la cefalea, las náuseas, la diarrea y el estreñimiento (225-229). Además en adultos son la causa más frecuente de nefritis intersticial aguda (248).

Las interacciones con otros fármacos se deben al metabolismo hepático de los IBP a cargo del citocromo P450, en concreto de la isoenzima CYP2C19. Existen numerosos polimorfismos genéticos para esta enzima, que producen variaciones interindividuales en la velocidad en que se metabolizan los IBP, afectando al mantenimiento de sus niveles en plasma. El rabeprazol es el que se ve menos afectado por estos polimorfismos (225, 226, 228).

La supresión de la acidez gástrica produce una hipergastrinemia que puede dar lugar a hiperplasia de las células parietales y a pólipos hiperplásicos del fundus gástrico, ambos benignos (249-252). Hay que tener en cuenta, que varios estudios han encontrado asociación entre la hipoclorhidria producida por los IBP y un mayor riesgo de padecer neumonía adquirida en la comunidad y gastroenteritis (como la producida por *Clostridium difficile*) en niños y adultos; así como candidiasis y enterocolitis necrotizante en recién nacidos pretérmino (253-258). En adultos, sobre todo en ancianos, se han asociado a déficit de vitamina B12 y fracturas patológicas de cadera (259). Tanto en adultos como en niños, se ha visto que alteran la microbiota del estómago y del intestino, produciendo muchas veces sobrecrecimiento bacteriano (260-262). Por último, en estudios con animales se ha postulado que puedan predisponer al desarrollo de alergias alimentarias (263).

Según las últimas guías internacionales, los PPI se recomiendan en niños mayores de un año para el tratamiento de los síntomas de ERGE o para la curación de la mucosa en las esofagitis erosivas. Por el contrario, no se recomienda su uso en menores de un año, en los que se debe intentar primero el tratamiento no farmacológico y descartar la APLV (1-3).

En la tabla 6 se detallan los fármacos más usados para el tratamiento de la ERGE, incluyendo las dosis, edad de indicación en Pediatría y presentaciones farmacéuticas disponibles.

TABLA 6. Principales fármacos utilizados para el tratamiento de la ERGE.

| Principio activo | Dosis                     | Edad indicación  | Presentación                                  |
|------------------|---------------------------|------------------|---|
| Ranitidina       | 5-10 mg/kg/día cada 8-12h | >1 mes           | Comprimidos 150 mg<br>Suspensión FM           |
| Omeprazol        | 0,7-3,3 mg/kg/día         | >1 año           | Cápsulas 10, 20 y 40 mg                       |
| Esomeprazol      | 0,7-3,3 mg/kg/día         | >1 año           | Sobres 10 mg, cápsulas y MUPS 20 y 40 mg      |
| Lansoprazol      | 0,7-3 mg/kg/día           | >1 año (en EEUU) | Cápsulas 15 y 30 mg<br>Comp. Flash 15 y 30 mg |
| Pantoprazol      | 40 mg/día                 | No en niños      | Comprimidos 20 y 40 mg                        |
| Rabeprazol       | 20 mg/día                 | No en niños      | Comprimidos 10 y 20 mg                        |
| Dexlansoprazol   | 30-60 mg/día              | No en niños      | Cápsulas 30 y 60 mg                           |

#### 1.1.6.2.6. NUEVOS TRATAMIENTOS.

Se están desarrollando nuevos IBP como el tenatoprazol que tiene una vida media plasmática más prolongada, consiguiendo un mayor control de la acidez gástrica durante la noche (264, 265). El AGN201904-Z (Alevium), es un profármaco del omeprazol, ácido-resistente (no necesita cubierta entérica), que se absorbe lentamente en el duodeno con lo que prolonga su vida media plasmática y consigue una buena supresión ácida tanto de día como de noche (266). El ilaprazol ha demostrado tener un poder antisecretor de ácido, vida media y perfil de seguridad superior al omeprazol y, en algunos estudios, también al esomeprazol (267, 268). Por último, el esomezol o esomeprazol de estroncio de liberación prolongada es un medicamento modificado incrementalmente que cambia la habitual sal magnésica de esomeprazol por una sal de estroncio y pretende mejorar características del fármaco original (269).

También se están desarrollando prometedoras combinaciones de IBP con otros fármacos, consiguiendo un efecto sinérgico que mejora las propiedades de los fármacos por separado. Ejemplos de éstos son: el OX17 (omeprazol+famotidina), NMI-826 (IBP+óxido nítrico), secretol (omeprazol+lansoprazol), Vecam o PPI-VB101 (omeprazol+ácido succínico) (270-274).

Los bloqueadores de ácido competitivos por el potasio (BAC-P) inhiben la H-K ATPasa de las células parietales gástricas, compitiendo de forma reversible con el lugar de unión del potasio en la bomba de protones. Tienen la ventaja frente a los IBP de no necesitar protección frente a la acidez gástrica, no requerir que la bomba de protones esté previamente activada, alcanzar un pico plasmático más rápido y conseguir una supresión ácida más mantenida a lo largo de las 24 horas, incluyendo el periodo nocturno. La molécula más prometedora actualmente es el vonoprazan o TAK-438, que ha demostrado una inhibición ácida más rápida y mantenida que los IBP. Otros fármacos de este grupo son el linaprazam, soraprazam, revaprazam (275-278).

Uno de los mecanismos fisiopatológicos principales que causan el RGE son las relajaciones transitorias del EI y se han identificado dos grupos de fármacos que las reducen: los agonistas del receptor tipo B del GABA (como el baclofeno) y el receptor 5 metabotrópico del glutamato (como el ADX10059). El problema que tienen ambos es que con frecuencia producen efectos secundarios, como el vértigo en el caso del ADX10059 y dispepsia, cansancio, letargia, vértigo y disminución del umbral de convulsión, en el caso del baclofeno. Por ello, se han investigado nuevas moléculas en la misma línea, pero con mejor tolerabilidad, como el XP19986 (un precursor del R-baclofeno) o como el lesogaberán (o AZD3355) y el AZD9343, que son agonistas del receptor tipo B del GABA con menor actividad sobre el sistema nervioso central (279-282).

Los agonistas del receptor de la 5-hidroxitriptamina tipo 4 actúan aumentando la contractilidad de la musculatura lisa gástrica, con lo que mejoran la peristalsis esofágica, el aclaramiento esofágico, el tono basal del EEI y el vaciamiento gástrico. A este grupo pertenecen la cisaprida, la mosaprida y el togaserod, cuyo uso se ha limitado por sus efectos secundarios potencialmente graves. Sin embargo, se están investigando nuevos agonistas de este receptor, como la naronaprida o ATI-7505, que es un análogo de la cisaprida, pero sin sus efectos secundarios. Otros fármacos de este grupo serían la itoprida, prucaloprida, pumosetrag o el DDP733 (283-289).

Los moduladores del dolor visceral como los antidepresivos tricíclicos y los recaptadores selectivos de la serotonina, en algunos estudios han demostrado ser útiles en pacientes con dolor crónico producido por la ERGE o hipersensibilidad esofágica que no ha respondido a las dosis habituales de IBP. En esta línea ha dado buenos resultados el AZD1386, que es un antagonista del receptor vanilloide potencial transitorio 1, receptor implicado en la transmisión del dolor esofágico ante estímulos como el calor y el pH ácido (290-93).

---

#### 1.1.6.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La funduplicatura es la intervención quirúrgica antirreflujo más extendida. En ella el fundus se enrolla alrededor del esófago distal, con lo que se aumenta el tono basal del EEI (disminuyendo la frecuencia de relajaciones transitorias de dicho esfínter), aumenta la longitud del esófago intraabdominal, acentúa el ángulo de His y reduce la hernia de hiato cuando está presente. La técnica más utilizada es el Nissen, en la que el fundus se enrolla alrededor de toda la circunferencia del esófago (360°), pero también se realizan funduplicaturas parciales, como la de Toupet (posterior) o Dor (anterior), ya que se reduce la posibilidad de disfagia o síndrome de burbuja gástrica posoperatorios (294-297).

En cuanto a la evolución tras la cirugía, en general se dispone de más trabajos con un seguimiento bien realizado en adultos que en niños y muestran que más de tres cuartos de los pacientes quedan satisfechos, un tercio tiene que tomar medicación para los síntomas de ERGE, alrededor de un 5% requiere dilatación esofágica y sobre un 5-10% necesita ser reintervenido. Hasta dos tercios de los operados refieren nuevos síntomas tras la cirugía, como distensión abdominal, aumento del gas intestinal y gástrico, dificultad para eructar, disfagia o vómitos. En adultos, la mortalidad tras la primera intervención varía entre 1/330-1.000. Además, algunos estudios apuntan a una mayor recurrencia de síntomas de ERGE en los pacientes que previo a la cirugía no respondían a la terapia supresora de ácido (298-302).

En los niños hay que tener en cuenta que hasta un 75% de los intervenidos tiene alguna patología de base, lo cual aumenta la frecuencia de complicaciones y mala evolución posterior. Por ello, hasta dos tercios de los posoperados refieren síntomas de ERGE, requiriendo medicación muchos de ellos. Los niños con enfermedades neurológicas tienen una mayor tasa de complicaciones, de reintervención, de morbilidad y de mortalidad. Los pacientes con atresia esofágica intervenida también, pero no con una frecuencia tan alta como los anteriores. En general, el éxito de la cirugía es menor en la primera infancia y en los niños con patologías de base (303-307).

Las complicaciones derivadas de la cirugía antirreflujo se deben a disminución de la capacidad del fundus y de la distensibilidad gástrica, así como alteración de la respuesta sensorial, que pueden persistir de meses a años. Entre las complicaciones posoperatorias tenemos: sensación de plenitud posprandial, síndrome de la burbuja gástrica, disfagia, síndrome de Dumping y náuseas/arcadas posoperatorias. Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes son la laceración esofágica y la laceración esplénica, que suele ocurrir en el 0,2% de los pacientes pediátricos (308, 309). El fallo precoz o tardío de la intervención se debe a que se deshace la envoltura del fundus alrededor del esófago o porque se desliza todo el conjunto hacia el tórax (310, 311).

La funduplicatura de Nissen laparoscópica ha desplazado ampliamente a la funduplicatura de Nissen abierta, tanto en adultos como en niños, debido a que la morbilidad, las complicaciones perioperatorias y la estancia hospitalaria son menores (308). Sin embargo, en niños la técnica por laparoscopia parece tener una mayor tasa de reintervenciones y de recurrencia de síntomas comparada con la cirugía abierta (312-317).

La desconexión esofagogástrica total es un procedimiento que puede ser útil en determinados pacientes con enfermedades neurológicas u otras patologías con grave riesgo de aspiración durante la ingesta o como segunda cirugía cuando fracasa la funduplicatura. Esta técnica elimina la posibilidad de reflujo, permitiendo la alimentación por sonda o suplementación de la alimentación oral hasta que el paciente presente una tolerancia adecuada. Es una intervención técnicamente complicada y con gran morbilidad, sobre todo teniendo en cuenta que los pacientes candidatos a ella suelen tener patologías de base que predisponen a más complicaciones (318, 319).

La gastroplicatura endoluminal endoscópica es una alternativa a la funduplicatura quirúrgica. Los estudios en adultos muestran que apenas hay diferencia entre el tiempo de intervención o la tasa de fallo, respecto a las intervenciones quirúrgicas. Existen otras técnicas antirreflujo endoscópicas, pero todavía no se han estudiado en niños (320-322).

En definitiva, la cirugía antirreflujo está indicada en pacientes en los que ha fracasado el tratamiento médico, en los que dependen del tratamiento farmacológico tras un largo periodo de tiempo tomándolo y en aquellos que presentan síntomas de ERGE que pueden comprometer su vida, como apneas o aspiraciones. Los pacientes con síntomas respiratorios secundarios a aspiraciones, suelen ser candidatos a cirugía cuando el tratamiento farmacológico falla. Pero dado que estos pacientes presentan una mayor morbilidad perioperatoria y tasa de fallo de la cirugía, antes de ser intervenidos deben descartarse otras patologías y asegurarse de que la ERGE es la causa de sus síntomas.

En general, cuando se indica la cirugía, se debe aportar una adecuada información a los padres o cuidadores sobre la tasa de éxito de la misma, sus complicaciones intra y posoperatorias, así como la posibilidad de la recurrencia de los síntomas o la aparición de otros nuevos (1-3, 294, 295).

## 1.2. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

Partiendo de la base de que los recursos, tanto materiales como humanos, son limitados, siempre será necesario conocer cuál es la mejor forma de utilizar los recursos disponibles en cada momento. Esto adquiere aún mayor relevancia hoy en día, debido a la situación de crisis económica mundial que estamos atravesando, donde la optimización de los recursos es vital para mantener la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos. Por tanto, sería de gran valor conocer siempre cuál es la mejor opción entre las diferentes intervenciones sanitarias posibles y para ello es de gran ayuda la evaluación económica. Ésta se encarga de comparar los costes y las consecuencias de las distintas alternativas de las que se dispone, para facilitar la elección de la opción más correcta (326).

Hay diferentes tipos de evaluación económica, pero uno de los más utilizados en las intervenciones sanitarias es el análisis coste-efectividad. Este análisis es más adecuado en este contexto porque intenta aclarar qué acción es más apropiada, no sólo desde el punto de vista económico, sino también clínico. Para ello, aparte de comparar los costes económicos de las distintas acciones, compara las consecuencias derivadas de éstas (efectividad), medidas no en términos monetarios, sino en unidades de salud (como años de vida ganados o porcentaje de curación). Por tanto, la efectividad se define como la medición de los resultados obtenidos con las intervenciones de salud en situaciones rutinarias y reales (327).

# JUSTIFICACIÓN



## 2. JUSTIFICACIÓN

La pHmetría surgió en 1.969 y ya en los años 80 se erigió como la prueba “gold standard” para el diagnóstico de la ERGE. Posteriormente, en 1.991 nace la impedancia intraluminal multicanal (IIM) esofágica, en principio sólo para detectar el movimiento de sólidos, líquidos y gases en el esófago, pero más tarde se combina con la pHmetría (IIM-pHmetría) aumentando la información sobre el reflujo, especificando si éste es ácido, débilmente ácido o alcalino. La IIM-pHmetría se usa para el estudio del RGE en niños desde el año 2.002 y en un principio se pensó que rápidamente desplazaría a la pHmetría convencional como prueba diagnóstica principal. La ventaja de poder detectar la asociación entre reflujos débilmente ácidos o no ácidos y síntomas de ERGE en pacientes con pHmetría normal, le auguraba un futuro prometedor.

Pronto se demostró su utilidad en la detección de reflujos en el periodo posprandial (en el que la comida neutraliza la acidez gástrica), en lactantes (alimentados mayoritariamente de leche, que tampona el pH gástrico), en pacientes con síntomas atípicos de ERGE y para valorar la respuesta al tratamiento con fármacos supresores de ácido. Más recientemente, se ha utilizado también en la valoración de los pacientes con ERGE refractaria al tratamiento supresor ácido, para separar a los pacientes con hipersensibilidad esofágica (pirosis funcional) de los que realmente tienen ERGE.

Sin embargo, con el paso de los años, la IIM-pHmetría se ha encontrado con varios obstáculos para no convertirse en la prueba de referencia en el diagnóstico de la ERGE. Por un lado, hoy en día siguen sin estar claros los valores de referencia para los reflujos débilmente ácidos y no ácidos en la población pediátrica y su implicación en la ERGE. Por otro lado, el análisis de los datos que aporta la IIM-pHmetría precisa de más tiempo y mayor pericia por parte del observador, con el consiguiente aumento de la variabilidad intra e interobservador.

Por último, el elevado precio del aparato, del software y de los catéteres (aproximadamente el doble que la pHmetría) ha hecho que no sea una prueba universalmente accesible, incluso en los países desarrollados, sobre todo desde el inicio de la crisis económica mundial actual.

A nivel internacional, la mayoría de los estudios realizados en niños que han sido publicados, se trata de series pequeñas y frecuentemente referidas a subgrupos dentro de la ERGE (lactantes, pacientes con determinados síntomas atípicos, pacientes en tratamiento con IBP...). Esto ha dificultado sacar conclusiones sobre el verdadero valor de la IIM-pHmetría en el diagnóstico de la ERGE en la edad pediátrica. Por toda la incertidumbre y la falta de evidencia científica que sigue rodeando a la IIM-pHmetría, fue tan bien recibido el protocolo de consenso publicado en 2012 por el Grupo Europeo de Impedancia Pediátrica (Euro-PIG) de la ESPGHAN (55). En él se exponen las indicaciones, la metodología y la interpretación de la IIM-pHmetría en base a la evidencia científica actual y a la opinión de los expertos.

En España, los pocos trabajos publicados también son series reducidas y dirigidas a determinados grupos de pacientes dentro de la ERGE (prematuros, pacientes críticos, pacientes con ALTE o pacientes con síntomas respiratorios). Por tanto, con esta escasez de datos, es muy difícil sacar conclusiones válidas que sean extrapolables a todos los niños españoles candidatos a realizarse una IIM-pHmetría. En nuestro estudio, describimos los resultados obtenidos en los pacientes pediátricos a los que se solicitó una IIM-pHmetría, independientemente de su edad y de su sintomatología. Hay que tener en cuenta que siempre será más fácil comparar pacientes con un ambiente socio-económico parecido y con un sistema sanitario similar.

Por otra parte, aunque en todos los estudios publicados se hace referencia al mayor coste de la IIM-pHmetría respecto a la pHmetría como un impedimento importante para su implantación generalizada, no existe hasta el momento ningún análisis coste-efectividad que compare el uso de ambas técnicas. Por ello, realizamos un estudio coste-efectividad analizando la diferencia de costes y consecuencias (en términos de casos diagnosticados y

pacientes sobre los que se interviene y evolucionan favorablemente) de la aplicación de la IIM-pHmetría frente a la pHmetría.

Queda claro que cuantos más trabajos se publiquen con series amplias y referidas a la totalidad de los pacientes en los que está indicado realizar una IIM-pHmetría, más fácil resultará conocer la verdadera utilidad de esta prueba en el estudio de la ERGE en la población pediátrica. Esta información ayudará a tomar la difícil decisión sobre si debemos conformarnos con la pHmetría convencional para el diagnóstico de la ERGE o si, por el contrario, nos es rentable asumir el mayor coste económico que supondría la implantación de la IIM-pHmetría en todos nuestros hospitales.



# OBJETIVOS



### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO PRIMARIO.

Describir los resultados obtenidos con la realización de la IIM-pHmetría esofágica en nuestros pacientes para conocer la utilidad de esta prueba en el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y si supone un cambio en el tratamiento y/o evolución de los enfermos.

#### 3.2. OBJETIVO SECUNDARIO.

Realizar un estudio coste-efectividad de la IIM-pHmetría y compararlo con la pHmetría convencional, con el fin de averiguar si la implantación de esta nueva técnica, más cara y que requiere más tiempo y destreza para su interpretación, es realmente una medida coste-efectiva en la actualidad.



# MATERIAL Y MÉTODOS



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. PACIENTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio observacional realizado desde junio de 2.010 hasta junio de 2.015, siendo retrospectivo desde junio de 2.010 hasta enero de 2.014 y prospectivo desde esa fecha hasta el final del estudio.

Se incluyeron todos los pacientes entre 0 y 15 años en los que estaba indicada la realización de una IIM-pHmetría esofágica en la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (CHUIMI), que es el hospital terciario de referencia para Pediatría y Ginecología en la provincia de Las Palmas, Comunidad Autónoma de Canarias, España.

La prueba se indicó a pacientes ya diagnosticados de ERGE como parte del estudio de su enfermedad y a pacientes con síntomas atípicos en los que se sospechaba que la ERGE podía ser su causa.

Los pacientes procedían de las Unidades de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Neumología Pediátrica, Otorrinolaringología y Hospitalización del CHUIMI.

Los criterios de exclusión fueron registros de IIM-pHmetría menores de 18 horas o no valorables por una inadecuada captación de los datos por parte del catéter.

En el momento de la indicación de la prueba, a todos los tutores de los pacientes se les entregó un consentimiento informado explicándoles en qué consistía y sus posibles complicaciones, que nos devolvían firmado el día de la realización de la IIM-pHmetría.

## 4.2. MATERIAL.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un registro ambulatorio de 24 horas de IIM-pHmetría con un catéter intraesofágico de 6 canales de impedancia y uno de pH. De cada paciente también se registró la Unidad desde la que fueron derivados, la edad a la que se les realizó la IIM-pHmetría, los síntomas que presentaban, los tratamientos previos y posteriores a la prueba (incluyendo la cirugía), los hallazgos de la endoscopia digestiva alta, de las biopsias esofágicas y de la fibroscopia (sólo en aquellos pacientes que fueron sometidos a estas pruebas), la evolución clínica posterior y el tiempo de seguimiento.

### 4.2.1. MATERIAL DE LA IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL-PHMETRÍA.

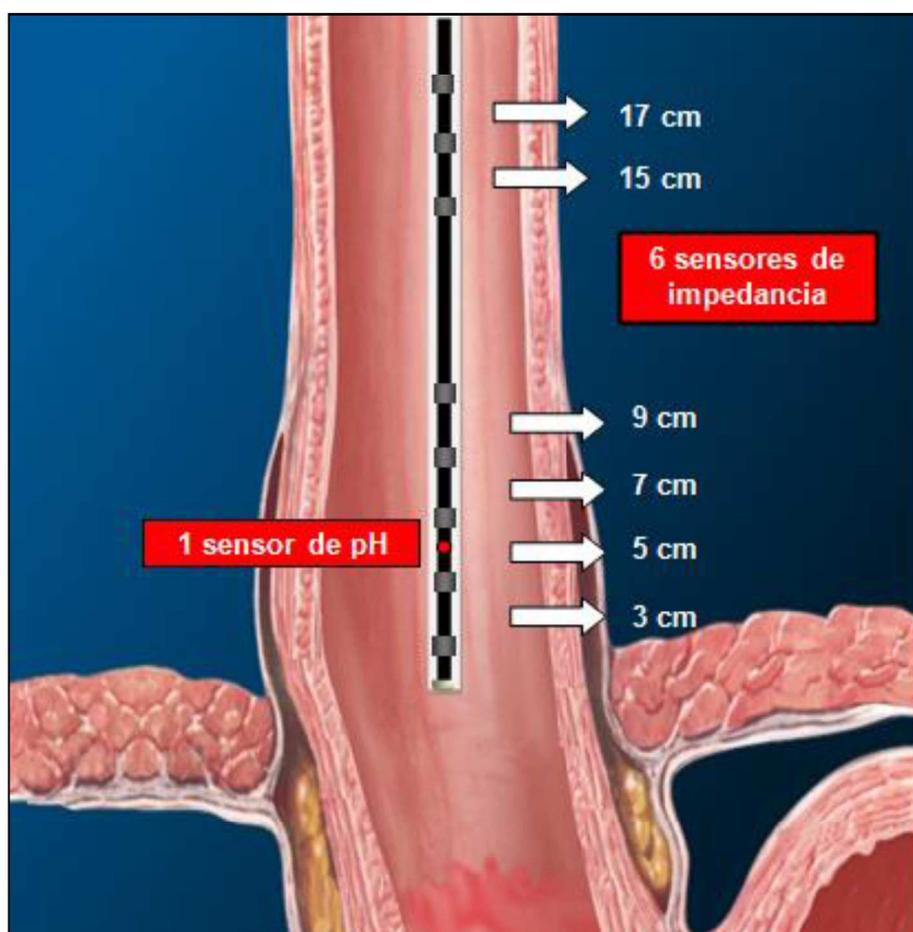
Todos los pacientes fueron sometidos a una IIM-pHmetría de 24 horas con un catéter intraesofágico de 6 canales de impedancia y uno de pH, conectado a una grabadora portátil de la marca Sleuth y los datos obtenidos se analizaron con el software BioVIEW Analysis (ambos de Sandhill Scientific, Denver, Colorado).

#### 4.2.1.1. CATÉTERES DE IIM-PHMETRÍA.

Se utilizaron catéteres de un sólo uso con un diámetro de 2,13 mm (6,4 Fr) y distintas longitudes según el tamaño del esófago a explorar, todos con 6 sensores de impedancia y uno de pH para ser situado en el esófago distal (figura 3):

- El catéter ZIN-S61C01E se utilizó para esófagos menores de 15 cm, que corresponde a una talla del paciente menor de 75 cm, con 6 sensores de impedancia, situados a los 2; 3,5; 5; 6,5; 8 y 9,5 cm
- El catéter ZPN-S61C01E para los esófagos entre 15 y 18 cm (talla entre 75 y 150 cm), con sensores de impedancia a los 3, 5, 7, 9, 11 y 13 cm.
- El catéter ZAN-S61C01E para esófagos mayores de 18 cm (talla mayor de 150 cm), con sensores de impedancia a los 3, 5, 7, 9, 15 y 17 cm.

FIGURA 3. Catéter de IIM-pHmetría para talla mayor de 150 cm.



---

#### 4.2.1.2. GRABADORA PORTÁTIL.

La grabadora Sleuth es un dispositivo portátil, ligero y de fácil manejo (figura 4). Viene acompañada de una funda, con material transparente en su parte frontal para dejar visible la pantalla y las distintas teclas situadas en la cara frontal. La funda posee una correa para que el paciente se la cuelgue al hombro y pueda llevar consigo la grabadora en todo momento. Para evitar que se le caiga, se suele colgar la correa del hombro contralateral al lado donde está situada la grabadora, de manera que la correa cruce en diagonal el pecho del paciente.

El dispositivo funciona con 2 pilas alcalinas cilíndricas de 50 mm x 14,2 mm y 1,5 voltios (AM3 AA-LR6, Stilo-Mignon), que se introducen en el compartimento habilitado para ello en la zona inferior de la cara posterior del aparato. Antes de cada estudio siempre se ponen pilas nuevas y de la misma marca, no mezclándolas nunca con pilas ya usadas. En el borde inferior, la grabadora dispone de un lector donde se acopla la tarjeta de memoria en la que quedarán grabados los datos del registro de IIM-pHmetría. También en el borde inferior existe una clavija para conectar el catéter de IIM-pHmetría y el electrodo de referencia.

FIGURA 4. Grabadora portátil Sleuth de Sandhill Scientific.



En la parte superior de la cara frontal, posee una pantalla en la que aparecen los datos del paciente, la hora, el pH que registra el sensor de pH en cada momento, así como las indicaciones para la calibración del catéter o para iniciar/finalizar un registro. Debajo de la pantalla hay un total de 9 teclas con distintos iconos que indican su función. Las teclas con los números “1”, “2” y “3” se utilizan para registrar los síntomas o signos que presente el paciente durante el estudio. Antes de cada registro se pregunta al paciente cuáles son sus síntomas/signos principales (hasta un máximo de 3) y se le asigna a cada uno un número del 1 al 3. Hay 2 teclas para indicar la posición: una tiene el icono de un muñeco erguido y en la otra el muñeco está acostado. Para el inicio de una comida hay una tecla que muestra una cuchara y un tenedor y, para el fin de la comida, aparecen la cuchara y el tenedor tachados. La tecla con el icono de una libreta abierta y un lápiz, la puede utilizar el paciente para indicarnos que en ese momento registró alguna incidencia en el cuaderno que se le proporciona, que no puede registrarse mediante los botones de la grabadora. Para iluminar la pantalla se utiliza la tecla con el dibujo de una bombilla.

---

#### 4.2.1.3. TARJETA DE MEMORIA Y LECTOR DE TARJETA.

Los datos que los sensores de impedancia y de pH del catéter intraesofágico van captando, pasan a la grabadora portátil y quedan almacenados en una tarjeta de memoria acoplada a ésta. Para nuestros estudios utilizamos la tarjeta de memoria CompactFlash de 256 MB.

Tanto para introducir los datos del paciente y del catéter antes de estudio, como para descargar la información almacenada tras la realización del mismo, se requiere conectar la tarjeta a un ordenador. Para ello se utiliza la unidad externa SanDisk, que no es más que un lector de tarjetas de memoria, que va conectado por un cable a un puerto USB de un ordenador. Esta unidad externa posee un piloto que se pondrá en verde cuando la tarjeta haya sido correctamente ensamblada en el lector, indicándonos que está lista para grabar o descargar datos.

---

#### 4.2.1.4. ORDENADOR Y SOFTWARE.

Para analizar los datos de cada registro de IIM-pHmetría, utilizamos el programa BioVIEW Analysis de Sandhill Scientific, que previamente se había descargado en un ordenador de nuestra Unidad. Dicho ordenador es un Pentium D con Unidad Central de Procesamiento (CPU) a 3,40 GHz, memoria RAM de 1 GB y sistema operativo Windows XP.

La unidad externa SanDisk va conectada por un cable a un puerto USB de este ordenador, para hacer posible la transferencia de datos desde o hacia la tarjeta de memoria.

---

#### 4.2.2. MATERIAL DE LA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.

La endoscopia digestiva alta (EDA) sólo se le practicó a una parte de los pacientes del estudio en los que se sospechaba la existencia de esofagitis por reflujo. Se realizaron en una sala de nuestro hospital habilitada para la realización de endoscopias que reúne todos los requisitos para este fin (dimensiones; iluminación; sistema de ventilación; tomas de oxígeno y aspiración; monitor para el control de la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>), la frecuencia cardiaca (FC) y la tensión arterial (TA); carro de reanimación, etc). Antes y después de la prueba, el paciente permanece en el Hospital de Día Pediátrico de nuestro hospital, que reúne todas características de una sala de despertar. Allí está bajo la supervisión de un pediatra formado en RCP avanzada, una enfermera y un auxiliar de enfermería.

Las EDA las realizó un gastroenterólogo pediátrico, con ayuda de una enfermera y un auxiliar de enfermería. Se hicieron bajo sedación profunda (sin intubación endotraqueal) practicada por un anestesista y una enfermera. El traslado de los pacientes y de las biopsias recogidas corrió a cargo de un celador.

Para un mayor confort del niño, antes de entrar a la sala de endoscopias, se le administraba una dosis intranasal de midazolam a 0,2-0,3 mg/kg, como premedicación. Posteriormente, el anestesista conseguía la sedación profunda en respiración espontánea, con un bolo intravenoso (iv) de propofol a 1-2 mg/kg, como dosis de inducción, seguido de bolos de mantenimiento a 1-2 mg/kg, según los requerimientos del paciente y la duración de la prueba.

Para realizar las endoscopias, se utilizó el videoprocador modelo EPX-2200 de Fujinon (Fujifilm Medical Systems, Stamford, EEUU) conectado a un monitor LCD modelo LMD-1410 de Sony y a un ordenador portátil Acer Extensa 5230, con CPU a 2,0 GHz y memoria RAM de 1GB. Este ordenador a su vez está conectado a una impresora HP Deskjet D1460, con la que se imprimen los informes de las endoscopias. Para el análisis y almacenamiento de los datos de los pacientes y de las endoscopias que se les practicaron se utilizó el programa de software "Medical Explorer". Con este mismo programa se elaboraron los informes con el resultado de cada prueba, acompañado de algunas fotos relevantes tomadas durante la exploración.

Según el peso del paciente se usaron 2 tipos de gastroscopios: el EG-270N/5 de Fujinon, para los niños de menos de 10 kg, y el EG-250PE/5 de Fujinon, para niños con más de 10 kg. Sus características se describen en la tabla número 7. Con la finalidad de mantener abierta la boca del paciente y eliminar la posibilidad de que pudiera morder el gastroscopio, se utilizaron protectores bucales (abrebocas) pediátricos de material plástico y reutilizables.

La toma de biopsias de esófago se llevó a cabo con las pinzas de biopsia bivalvas desechables NBF01-11018180, con una longitud de 180 cm, un diámetro de 1,8 mm y una apertura de pinza de 4,5 mm, de la marca Micro-Tech (Nanjing Co., Ltd). Una vez recogidas, las biopsias se enviaban sumergidas en una solución de formaldehído al 10% a la Unidad de Anatomía Patológica de nuestro hospital en recipientes de plástico con tapa de rosca.

TABLA 7. Características de los gastroscopios utilizados.

| Modelo                  | EG-270N/5 | EG-250PE/5 |
|-------------------------|-----------|------------|
| Marca                   | Fujinon   | Fujinon    |
| Longitud total          | 140 cm    | 140 cm     |
| Longitud de trabajo     | 110 cm    | 110 cm     |
| Diámetro exterior       | 5,9 mm    | 8,2 mm     |
| Diámetro canal          | 2 mm      | 2,2 mm     |
| Campo de visión         | 120°      | 120°       |
| Profundidad de campo    | 3-100 mm  | 4-100 mm   |
| Angulación arriba/abajo | 210°/90°  | 210°/90°   |
| Angulación dcha/izda    | 100°/100° | 100°/100°  |

#### 4.3 METODOLOGÍA.

##### 4.3.1. REALIZACIÓN DE LA IMPEDANCIA INTRALUMINAL MULTICANAL-PHMETRÍA.

###### 4.3.1.1. RECEPCIÓN DEL PACIENTE E INTRODUCCIÓN DE SUS DATOS.

Las enfermeras entrenadas en el manejo de la IIM-pHmetría de nuestra Unidad de Gastroenterología Pediátrica citaron a los pacientes entre las 8.30h y las 9.00h de la mañana, en ayunas desde la noche anterior y habiendo suspendido los IBP, los anti-H2 y los procinéticos al menos 3 días antes.

En primer lugar, se introducen los datos del paciente en la tarjeta de memoria. Para ello se mete la tarjeta CompactFlash en el lector externo SanDisk que va conectado a un ordenador por un puerto USB. En el ordenador se ejecuta el programa Sleuth de Sandhill Scientific y se selecciona la opción “start new patient”. A continuación, se introducen los datos del paciente (nombre, apellidos, número de historia clínica, fecha de nacimiento y sexo), el nombre del médico que analizará los datos, el tipo de catéter que se va a utilizar y los síntomas/signos del paciente que se pretenden relacionar con los reflujos.

Se acuerda con el paciente y sus cuidadores el registro de un máximo de 3 síntomas o signos, asignando a cada uno de ellos un número del 1 al 3. De esta manera, cada vez que presente ese síntoma o signo deberá pulsar la tecla de la grabadora que coincida con el número asignado a dicho evento. Siempre se eligieron síntomas o signos de corta duración, como las regurgitaciones, la pirosis, la epigastralgia, la tos o las apneas, que son más fáciles de relacionar temporalmente con los reflujos. Se excluyeron del registro eventos más prolongados en los que es complicado precisar con exactitud su inicio y finalización (y por tanto, también será más difícil asegurar su relación temporal con los reflujos), como son las laringitis, la disfonía o las sibilancias.

Debido a que en muchas ocasiones a los niños les cuesta definir la localización exacta y las características de su dolor, decidimos agrupar la epigastralgia, la pirosis y el dolor retroesternal en un único evento llamado “dolor”. De esta forma, se hizo más fácil el registro de estos 2 síntomas por parte del paciente y de sus cuidadores, de manera que cada vez que el paciente refería dolor, no tenían que perder tiempo definiendo si se trataba de uno u otro, evitándose errores de pulsación y retardo en el registro de estos eventos.

Una vez introducidos todos los datos, se da la orden de guardarlos en la tarjeta, teniendo en cuenta que los datos almacenados del paciente anterior, se borrarán automáticamente al grabar los del nuevo paciente. Por tanto, antes de iniciar un nuevo registro, siempre hay que asegurarse de que los datos del estudio anterior han sido descargados y guardados correctamente. A continuación, se sale del programa Sleuth y se extrae de forma segura la tarjeta de memoria de la unidad externa SanDisk.

---

#### 4.3.1.2 PREPARACIÓN DE LA GRABADORA Y DEL CATÉTER.

Primero se coloca la tarjeta de memoria que ya contiene los datos del paciente en la grabadora Sleuth. Después se conectan a la grabadora el catéter de IIM-pHmetría y el cable del electrodo de referencia. Además, antes de cada estudio se tiene la precaución de colocar pilas alcalinas nuevas.

El electrodo de referencia se fija al tórax del paciente con un parche adhesivo como los usados para los electrocardiogramas. El catéter de IIM-pHmetría debe calibrarse antes de introducirse en el esófago. Antes de la calibración, se introduce en agua destilada durante 10 minutos. Pasado este tiempo, la enfermera inicia la calibración sumergiendo todos los sensores del catéter en un recipiente con una solución de pH 4, junto con un dedo del paciente, durante 30 segundos. Cuando la grabadora señale que la calibración en pH 4 es correcta, se repite la misma acción, pero con un líquido de pH 7. Conseguida también la calibración en pH 7, el catéter ya está listo para colocarse en el esófago del paciente. Cuando no se consigue una correcta calibración del catéter tras varios intentos, éste se desecha y se utiliza otro nuevo.

Una vez correctamente calibrado el catéter, el paciente es trasladado al Servicio de Radiología de nuestro hospital, donde se le introduce el catéter por vía intranasal para dejarlo alojado en el esófago. El catéter se introduce por una fosa nasal con el paciente despierto, en decúbito supino, sin anestesia, pero de la forma más rápida, eficaz y poco traumática posible. A continuación, por escopia, el catéter se coloca de manera que el sensor más distal quede situado 2 cuerpos vertebrales por encima del diafragma a nivel de la columna vertebral. Una vez correctamente situado, se fija bien a la cara del paciente con varias tiras de esparadrapo para que no se desplace con los movimientos del niño.

---

#### 4.3.1.3. INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE.

Ya colocado y fijado el catéter, se explica a los cuidadores del paciente y al propio niño (cuando éste tiene la capacidad de entenderlo) el manejo de la grabadora portátil, indicándoles qué botón tienen que pulsar para cada síntoma que presente (un máximo de 3 síntomas previamente acordados con el paciente), para el inicio y el fin de las comidas o para la posición (de pie o acostado). Asimismo, se le entrega un cuaderno para que anote todas las incidencias que ocurran durante el registro y sus horarios: síntomas, comidas, periodos de sueño, desconexión del electrodo de referencia o del catéter, interrupción de la grabación, etc. En los pacientes ingresados en el hospital, las tareas de registro de datos en la grabadora y cuidados del paciente se repartieron entre los tutores del niño y el personal sanitario encargado de su cuidado, por lo que también se instruyó a estos últimos.

Durante las 24 horas que dura la prueba, se recomienda evitar ingerir comidas o bebidas que sean ácidos o que estén muy calientes o muy fríos. Tampoco se recomiendan las bebidas con gas. Todos estos alimentos hacen que la interpretación de la prueba sea más difícil. Por una parte, los alimentos y bebidas ácidos, así como las bebidas carbonatadas, disminuirán el pH gástrico y esofágico, con el consiguiente aumento del tiempo de pH ácido en el esófago, lo cual influye en parámetros importantes para la interpretación de la prueba como es el índice de reflujo. Por otra parte, el sensor de pH se ve afectado por las temperaturas extremas, con lo que su registro puede ser menos fiable.

Tras asegurarnos de que han entendido la información proporcionada, se inicia el registro de datos apretando el botón “1” de la grabadora. El paciente se va a casa con la grabadora portátil metida en su funda y colgada al hombro contralateral mediante un asa que cruza su pecho en diagonal.

---

#### 4.3.1.4 RECEPCIÓN DEL PACIENTE TRAS LA PRUEBA Y DESCARGA DE LOS DATOS.

Tras 24 horas de estudio ambulatorio, se cita al paciente por la mañana en ayunas (para evitar que vomite durante la extracción del catéter) a la misma hora que el día anterior. Se comprueba que la grabadora sigue grabando correctamente y se detiene la grabación pulsando simultáneamente los botones “1” y “bombilla”. Seguidamente, se procede a despegar la sujeción del catéter de la cara del paciente y se extrae cuidadosamente vía nasal. También se despega el electrodo de referencia del tórax. Por último, se comprueba que el paciente se encuentra asintomático, tras lo cual puede regresar a su casa.

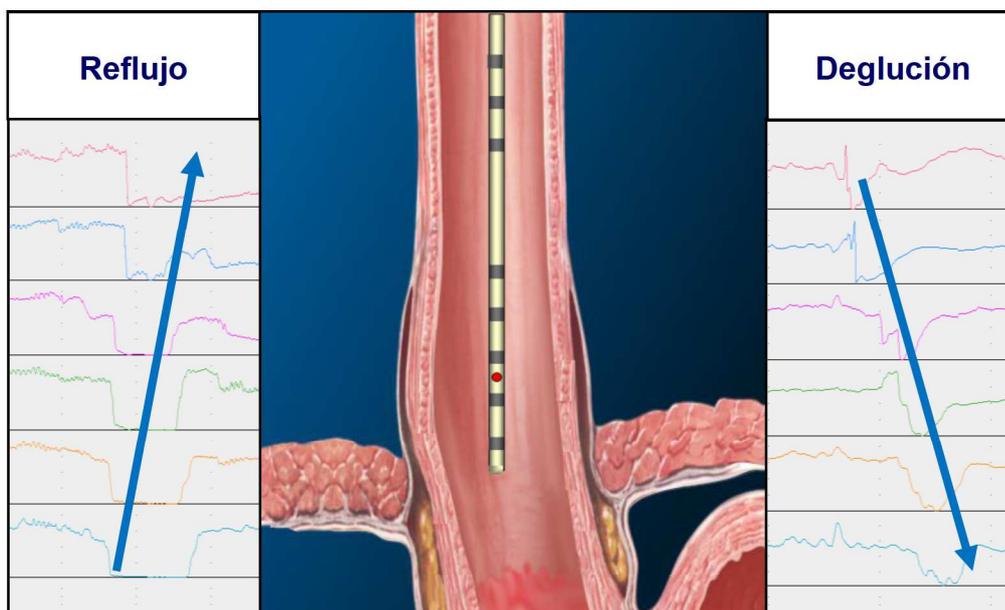
Por otro lado, se extrae la tarjeta de memoria de la grabadora portátil (donde han quedado registrados los datos del estudio), se desconectan de la grabadora el catéter y el cable del electrodo de referencia, y se extraen las pilas del dispositivo. Más tarde, se introduce la tarjeta de memoria en el lector de tarjetas conectado a un ordenador y se descargan los datos mediante el programa Sleuth.

#### 4.3.1.5. ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LA IIM-PHMETRÍA.

El ordenador donde se han volcado los datos contenidos en la tarjeta de memoria de la grabadora dispone del programa de software Bioview Analysis de Sandhill Scientific, con el que se analizan los datos del registro de la IIM-pHmetría. A todos los estudios se les aplicó el análisis automático que posee este programa, pero también todos fueron revisados manualmente. Sabiendo por la literatura, que la interpretación de los datos de la IIM-pHmetría presenta una alta variabilidad inter e intraobservador, todos los registros de impedancia-pHmetría incluidos en este trabajo han sido revisados siempre por la misma persona (para evitar la variabilidad de interobservador) y siguiendo la misma dinámica (para intentar minimizar la variabilidad intraobservador).

En primer lugar, entramos en el programa Bioview Analysis y buscamos el estudio del paciente en cuestión, que previamente ha sido descargado al ordenador desde la tarjeta de memoria. El registro de IIM-pHmetría nos aparece como una gráfica compuesta por 7 líneas horizontales dispuestas en paralelo: la línea inferior corresponde al registro del sensor de pH y las otras 6 líneas representan a cada uno de los 6 sensores de impedancia del catéter, correspondiendo las líneas inferiores a los sensores distales y las superiores a los proximales. De esta manera, las variaciones de impedancia que se producen primero en las líneas superiores (los sensores proximales) y se extienden hacia las inferiores (los sensores distales) nos indican que se ha producido una deglución. Por el contrario, cuando la impedancia varía de abajo arriba, se ha producido un reflujo (figura 5). Si el bolo es un líquido, la impedancia va disminuyendo a su paso por los distintos canales, mientras que con los sólidos va aumentando. Si ese cambio de impedancia se acompaña de un descenso de la línea de pH por debajo de 4, hablamos de deglución ácida o de reflujo ácido, mientras que si el pH es igual o superior a 4 se considera no ácido.

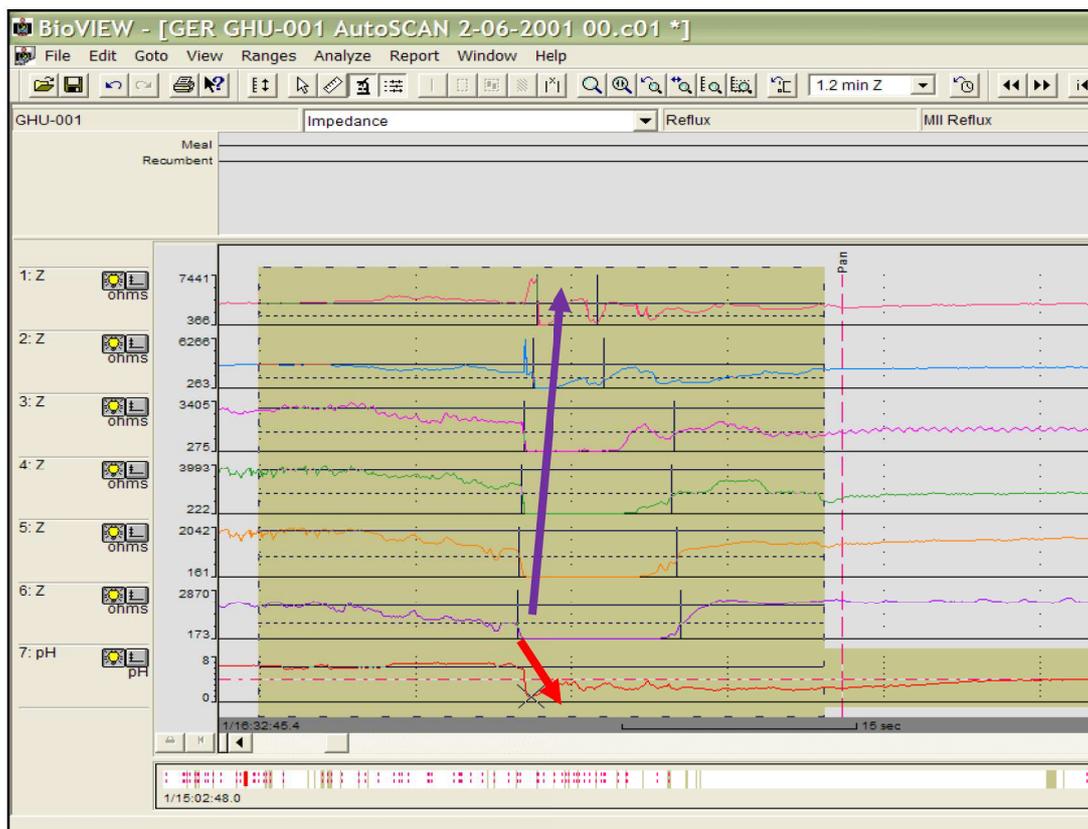
FIGURA 5 . Reflujo y deglución en un trazado de IIM-pHmetría.



Para la correcta interpretación de esta gráfica es fundamental conocer algunas definiciones básicas. De este modo, se define reflujo líquido como la caída retrógrada (desde los sensores distales hacia los proximales) de la impedancia de al menos el 50% del nivel basal y en al menos 2 canales de impedancia distales. El reflujo ácido cumple la definición de reflujo y además se acompaña de una caída del pH por debajo de 4 (figura 6). Por el contrario, el reflujo no ácido tiene un pH igual o mayor a 4. Dentro de los reflujos no ácidos, distinguimos los débilmente ácidos, con un pH mayor o igual a 4 pero menor de 7; y los débilmente alcalinos, con pH igual o mayor a 7. El final de un episodio de reflujo se considera al momento en el que se recupera al menos el 50% del nivel basal previo de impedancia. Por último, el reflujo gaseoso se define como el aumento de la impedancia de más de 3.000 Ohm en 2 sensores de impedancia consecutivos, siendo el valor absoluto de uno de ellos mayor de 7.000 Ohm.

Primero se hace un análisis manual para eliminar los posibles fallos, tanto del registro (como ciertos momentos en que los sensores no captan adecuadamente) como del paciente (como la pulsación del botón erróneo en un evento determinado o pulsaciones demasiado seguidas para un mismo evento). También se incluyen o se eliminan eventos teniendo en cuenta lo que el paciente ha recogido en su cuaderno de notas. A continuación, se realiza el análisis automático con la función “Autoscan” del programa Bioview Analysis, que rastrea todo el registro de datos, detectando y marcando los reflujos. Este programa tiene una sensibilidad muy alta para detectar reflujos, pero una peor especificidad, tendiendo a sobrediagnosticar episodios de reflujo. Por ello, después del análisis automático se vuelve a revisar manualmente el estudio, para confirmar, añadir o borrar episodios de reflujo.

FIGURA 6. Trazado de IIM-pHmetría que muestra un reflujo ácido.



Una vez completado el análisis automático y manual de los datos, se procede a guardar el registro ya revisado, modificado y “limpio” de artefactos. El siguiente paso es la elaboración del informe de la prueba, que el programa elabora de forma automática cuando elegimos la opción “create report”. En dicho informe aparecerán los datos del paciente, del médico que lo realiza y del catéter utilizado; la fecha de inicio del registro y su duración; así como toda una serie de parámetros importantes para la interpretación del resultado, que el programa calcula a partir de los datos obtenidos por el registro de IIM-pHmetría.

Debido a que no es ético realizar estudios de IIM-pHmetría a niños sanos asintomáticos, hasta el momento no disponemos de valores normales de referencia. Sin embargo, en adultos sí se han establecido y nos son útiles para valorar a los niños mayores. Por tanto, para la definición de los distintos los parámetros a analizar nos basamos en el documento de consenso sobre IIM-pHmetría en pacientes pediátricos publicado en 2.012 por el Grupo Europeo de Impedancia Pediátrica (EURO-PIG) de la ESPGHAN (55), influenciado a su vez por el estudio publicado en 2.011 por el Grupo Alemán de Impedancia Pediátrica (G-PIG), realizado a 700 pacientes en edad pediátrica con síntomas sugestivos de ERGE y que constituye la serie más amplia de IIM-pHmetría en niños que ha sido publicada hasta hoy (322). De este trabajo, por ejemplo, se extrajo la definición arbitraria de número de reflujos patológico en 24 horas, cuando éste es mayor de 100 en menores de un año y superior a 70 en los que tienen uno o más años.

TABLA 8. Principales parámetros a analizar en la IIM-pHmetría.

| <b>Parámetro</b>                                    | <b>Definición</b>   |
|---|---|
| <b>Reflujo líquido</b>                              | <b>Disminución de la impedancia en <math>\geq 50\%</math> de la línea basal en <math>\geq 2</math> canales distales</b> |
| <b>Reflujo ácido</b>                                | <b>Reflujo con <math>\text{pH} &lt; 4</math></b>  |
| <b>Reflujo no ácido:</b>                            | <b>Reflujo con <math>\text{pH} \geq 4</math></b>  |
| • Débilmente ácido                                  | <b>Reflujo con <math>\text{pH} \geq 4</math> pero <math>&lt; 7</math></b>   |
| • Débilmente alcalino                               | <b>Reflujo con <math>\text{pH}: \geq 7</math></b>   |
| <b>Reflujo gaseoso</b>                              | <b>Aumento brusco de la impedancia <math>&gt; 3.000</math> Ohm <math>\geq 2</math> canales</b>                          |
| <b>Tiempo medio de aclaramiento ácido (MACT)</b>    | <b>Tiempo medio para aclarar un ácido del esófago</b>   |
| <b>Tiempo medio de aclaramiento del bolo (MBCT)</b> | <b>Tiempo medio para aclarar el bolo del esófago</b>  |
| <b>Índice de exposición del bolo (BEI)</b>          | <b>% tiempo que el bolo permanece en el esófago</b>   |
| <b>Porcentaje de tiempo ácido (APT)</b>             | <b>% tiempo en el que el pH esofágico es <math>&lt; 4</math></b>  |
| <b>Porcentaje de tiempo no ácido (NAPT)</b>         | <b>% tiempo en el que el pH esofágico es <math>\geq 4</math></b>  |

Aparte de las definiciones ya comentadas de los diferentes tipos de reflujo, existen algunas otras que también son útiles a la hora de interpretar una IIM-pHmetría, como se muestra en la tabla 8. El tiempo medio de aclaramiento del bolo o median bolus clearance time (MBCT), se define como el tiempo medio necesario para aclarar un bolo del esófago. Así, el tiempo medio de aclaramiento del ácido o median acid clearance time (MACT), será el tiempo medio que se necesita para aclarar un ácido del esófago. El índice de exposición del bolo o bolus exposure index (BEI) es el porcentaje de tiempo que el bolo permanece en el esófago. El porcentaje de tiempo ácido o acid percent time (APT) es el porcentaje de tiempo en el que el esófago está expuesto a un pH menor de 4. Por último, el porcentaje de tiempo no ácido es el porcentaje de tiempo en el que la mucosa esofágica está expuesta a un pH mayor o igual a 4.

Al igual que en la pHmetría convencional, en el informe también aparecen calculados el índice de reflujo (IR) y un “score” o sistema de puntuación. Los valores normales de ambos varían con la edad del paciente, como viene reflejado en la tabla 9. El IR es el porcentaje de tiempo que el esófago está sometido a pH menor de 4. Se considera patológico cuando es mayor o igual a 11,7% en menores de un año; 5,4%, en niños de 1 a 9 años y 4,2%, en mayores de 9 años. El IR se considera el mejor índice para resumir el resultado de una pHmetría, que no ha sido superado por los demás “scores” que se han desarrollado.

TABLA 9. Valores patológicos del IR y los principales “scores” según la edad.

|                   | < 1 año           | ≥ 1 año < 9 años  | ≥ 9 años         |
|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Índice de reflujo | ≥ 11,7            | ≥ 5,4             | ≥ 4,2            |
| Score             | Vandenplas ≥ 16,6 | Boix-Ochoa ≥ 16,6 | DeMeester ≥ 14,7 |

Entre estos “scores” se encuentra el de Boix-Ochoa, que obtiene una puntuación teniendo en cuenta varios parámetros, como son: el tiempo de reflujo estando erguido, el tiempo de reflujo en decúbito, el tiempo total de reflujo, los reflujos mayores de 5 minutos, el reflujo más largo y el número total de reflujos. Se considera patológico cuando es mayor o igual a 16,6 y se usa en niños entre 1 y 9 años. Para los mayores de esta edad se utiliza el score de DeMeester, que es patológico cuando es igual o superior a 14,7 y, para los menores de un año, el score de Vandenplas, patológico cuando es igual o mayor de 16,6.

En lo referente a la asociación entre reflujos y síntomas, el intervalo de tiempo dentro del cual se acepta que existe relación temporal entre ambos es de 2 minutos antes o después. Para discernir si existe asociación entre síntomas y reflujos se usan 3 parámetros (tabla 10). El índice de síntomas o SI, que se halla dividiendo el número de síntomas relacionados con reflujos entre el total de síntomas, siendo positivo cuando es mayor o igual al 50%. El índice de sensibilidad a síntomas (SSI) es el número de síntomas asociados a reflujos entre el total de reflujos y es positivo cuando es mayor o igual al 10%. Finalmente, la probabilidad de asociación a síntomas (SAP) es la relación estadística entre los reflujos y los síntomas, calculada mediante el test exacto de Fisher y es positiva cuando es mayor o igual al 95%. Es el parámetro más fiable de asociación entre síntomas y reflujos. En este trabajo consideramos que existía asociación entre síntomas y reflujo cuando el SI y el SSI eran positivos a la vez o cuando la SAP era positiva de forma aislada.

TABLA 10. Parámetros para valorar la relación entre síntomas y reflujo.

|            |   |                                |  |
|------------|---|--------------------------------|--|
| <b>SI</b>  | Síntomas asociados a reflujo / N° total de síntomas                                   | Positivo cuando es $\geq 50\%$ | Falsos positivos si pocos síntomas o muchos reflujos                                     |
| <b>SSI</b> | Síntomas asociados a reflujo / N° total de reflujos                                   | Positivo cuando es $\geq 10\%$ | Falsos positivos si pocos reflujos o muchos síntomas                                     |
| <b>SAP</b> | Relación estadística entre síntomas y reflujo, calculada con el test exacto de Fisher | Positivo cuando es $\geq 95\%$ | Es el más fiable porque está poco influenciado por el n° total de reflujos o de síntomas |

En nuestro estudio, de cada paciente valoramos el número total de reflujos, el número de reflujos ácidos, el número de reflujos no ácidos, el porcentaje de tiempo de reflujo ácido, el porcentaje de tiempo de reflujo no ácido, el índice de exposición del bolo, el tiempo medio de aclaramiento del bolo, el índice de reflujo, el score (de Vandenplas, Boix-Ochoa o DeMeester dependiendo de la edad), el SI, el SSI y el SAP (estos 3 últimos para cada síntoma registrado).

El cálculo de la línea basal de impedancia se hizo en aquellos pacientes a los que se les había realizado una EDA, con la finalidad de comprobar la integridad de la mucosa esofágica mediante ambas pruebas diagnósticas y más tarde comparar los dos resultados.

Para cada canal de impedancia, se realizó el cálculo automático de la media de la línea basal de impedancia en 24 horas, mediante el programa Bioview Analysis de Sandhill Scientific. A continuación, se halló la media de la línea basal de impedancia de los canales proximales (canales 1 y 2), medios (3 y 4) y distales (5 y 6) para comparar posteriormente dichas medias entre los diferentes grupos.

Los pacientes se dividieron en distintos grupos según el resultado de la endoscopia digestiva alta fuera normal, esofagitis por RGE, esofagitis eosinofílica y otras patologías (en nuestro caso, una enfermedad de Crohn con afectación esofágica y una gastroduodenitis por *H. pylori*).

---

#### 4.3.2. REALIZACIÓN DE LA ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.

---

##### 4.3.2.1. VALORACIÓN POR ANESTESIOLOGÍA.

Todos los pacientes a los que se les va a realizar una EDA son valorados previamente por la Unidad de Anestesiología de nuestro hospital para confirmar que el paciente puede someterse a una sedación profunda sin importante riesgo para su vida. Para empezar, se hace una adecuada anamnesis, haciendo hincapié en los antecedentes patológicos del paciente, alergias y reacciones adversas a fármacos. A continuación, se toman el peso, la talla, la TA, la FC y la SaO<sub>2</sub>; seguido de la exploración física. Tras esto, se valoran los resultados de la analítica (hemograma, coagulación y bioquímica) que se solicita en el momento de la indicación de la EDA, antes de que el paciente acuda a la consulta de Anestesiología.

Con todos estos datos, se decide si el paciente es o no apto para someterse a sedación profunda o anestesia general. Sólo a los pacientes aptos se les realizará la prueba. A éstos se les explica y entrega un consentimiento informado donde se detallan los riesgos de la anestesia, que deberán traer firmado los tutores del niño el día de la endoscopia.

Los no aptos se derivan a otros especialistas para valoración de las patologías halladas o se espera un tiempo prudencial hasta se recuperen de una posible enfermedad en curso. Después de esto, serán reevaluados en la consulta de Anestesiología.

---

#### 4.3.2.2. RECEPCIÓN Y PREMEDICACIÓN.

El día en que se les va a realizar la endoscopia, los pacientes son citados en el Hospital de Día Pediátrico de nuestro hospital, que se encuentra a escasos metros de la Sala de Endoscopia Digestiva Pediátrica. Allí son valorados por un pediatra y una enfermera, para confirmar que se encuentran en buenas condiciones para la realización de la prueba. Uno de los tutores legales del menor debe entregar firmados los consentimientos informados que el anestesista y el gastroenterólogo pediátrico le dieron días antes. A continuación, el niño se acomoda en una cama acompañado de sus cuidadores.

El paciente permanece a dieta absoluta hasta después de la realización de la EDA y debe haber estado en ayunas entre 6 y 8 horas antes de la prueba (en los lactantes menores de 6 meses 4 horas). Para disminuir la ansiedad y el sufrimiento que supone la entrada a la Sala de Endoscopia, se les administra una dosis de midazolam intranasal a 0,2-0,3 mg/kg. Cuando el niño está debidamente relajado, es trasladado en camilla por un celador hasta la Sala de Endoscopias.

---

#### 4.3.2.3. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.

Ya en la Sala de Endoscopia Digestiva Pediátrica, se acomoda al niño en la camilla y la enfermera ayudante del anestesista procede a canalizar una vía venosa periférica, por la que se le administrará más tarde el propofol. La EDA se efectúa bajo sedación profunda, en respiración espontánea y bajo la supervisión de un anestesista y una enfermera.

La sedación profunda se inicia con un bolo intravenoso (iv) de propofol a 0,5-2 mg/kg, como dosis de inducción, para posteriormente administrar un número variable de bolos de mantenimiento a 1-2 mg/kg, en función de las características de cada paciente y de la duración de la prueba. Durante toda la exploración se monitoriza continuamente la FC, la TA y la SaO<sub>2</sub>.

El paciente se coloca en la camilla en decúbito lateral izquierdo, con el cuello alineado con el resto de la columna vertebral y la cabeza ligeramente flexionada hacia delante. Una vez conseguida la sedación deseada, se procede a colocarle el protector bucal (abrebocas) al paciente y se introduce el gastroscopio por la boca, avanzando hacia el esófago siempre con adecuada visión. El gastroenterólogo pediátrico realiza la endoscopia con ayuda de una enfermera (distinta a la que asiste al anestesista) y un auxiliar de enfermería. Dependiendo del peso del niño, se utiliza en gastroscopio neonatal EG-270N/5 de Fujinon, para los niños de menos de 10 kg o el pediátrico EG-250PE/5 de Fujinon, para los de mayor peso.

En todos los pacientes se sigue la misma sistemática de exploración, visualizando el esófago, el estómago (cuerpo y antro) y el duodeno hasta la 2ª o 3ª porción duodenal. Tras la exploración del duodeno, se pasa al antro gástrico y se realiza la maniobra de retroversoflexión para observar el fundus gástrico.

Los hallazgos endoscópicos de esofagitis por reflujo se describieron según la clasificación de Los Ángeles, detallada en la tabla 11. En la figura 7 podemos observar distintos grados de esofagitis por reflujo según esta clasificación en algunos de nuestros pacientes.

Las biopsias se tomaron siempre de distal a proximal, empezando por el duodeno y terminando en el esófago. Se extrajeron con pinzas de biopsia bivalvas pediátricas, de 1,8 mm de diámetro y 4,5 mm de apertura de pinza. Tal y como recomiendan las últimas guías de consenso de ERGE, a todos los pacientes se les tomó un mínimo de 3 biopsias de buen tamaño en el tercio distal del esófago, por encima de la unión esofagogástrica.

Se hizo así aunque la mucosa pareciera macroscópicamente normal, ya que esto no descarta la presencia de esofagitis por reflujo no erosiva u otras causas de esofagitis (1-3). Cuando se sospechó la existencia de otras causas de esofagitis distintas a la ERGE, se tomaron biopsias también en los tercios medio y superior del esófago.

Posteriormente, las biopsias se enviaban a la Unidad de Anatomía Patológica de nuestro hospital, transportadas por un celador en recipientes de plástico con la tapa de rosca debidamente cerrada y sumergidas en una solución de formaldehído al 10%.

TABLA 11. Clasificación de Los Ángeles para la esofagitis por reflujo.

|                |  |
|----------------|--|
| <b>Grado A</b> | <b>Una o más lesiones en la mucosa &lt; 5 mm.</b>  |
| <b>Grado B</b> | <b>Al menos una lesión mucosa &gt; 5 mm, sin continuidad entre la parte más prominente de 2 pliegues mucosos.</b>        |
| <b>Grado C</b> | <b>Al menos una lesión con continuidad entre la parte más prominente de 2 pliegues mucosos, pero no circunferencial.</b> |
| <b>Grado D</b> | <b>Lesión mucosa circunferencial.</b>  |

#### 4.3.2.4. RECUPERACIÓN POSTERIOR Y ALTA.

Tras la endoscopia, los pacientes pasaban al Hospital de Día Pediátrico que hacía las veces de Sala de Despertar. Allí permanecían en una cama, acompañados de sus acompañantes y vigilados por un pediatra y una enfermera entrenados para este efecto. Sus constantes permanecían monitorizadas hasta que despertaban por completo. Después, si se encontraban asintomáticos, se iniciaba tolerancia oral aproximadamente una hora después de finalizada la prueba. Si toleraban correctamente, se les entregaba un informe de alta del Hospital de Día y otro de la endoscopia, tras lo cual podían irse a su domicilio.

FIGURA 7. Visión endoscópica de lesiones por esofagitis por reflujo en algunos de nuestros pacientes.



#### 4.4. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

Se realizó un análisis coste-efectividad del uso de la IIM-pHmetría para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico comparada con la pHmetría, desde la perspectiva del financiador sanitario público. Para ello, se contabilizaron y compararon los costes de ambas pruebas, como el precio de los aparatos, del software, de los fungibles, del mantenimiento y del personal implicado en la realización de dichas técnicas, teniendo en cuenta también la vida media de los equipos y el volumen de pruebas realizadas cada año. Los costes evaluados fueron los directos y las unidades de coste se expresaron en euros del año 2.015.

Los datos de costes de la grabadora portátil, tarjeta de memoria, software y material fungible (catéteres) fueron proporcionados por Sandhill Scientific, Denver, Colorado, empresa que suministró el equipo de IIM-pHmetría a nuestro hospital. El horizonte temporal del estudio fue de 10 años, coincidiendo con la vida útil estimada por los fabricantes para ambas grabadoras portátiles. El mantenimiento de los equipos fue mínimo y equiparable en ambos casos, por lo que se asumió como igual. Donde sí hubo diferencias fue en el precio de las grabadoras, el software y los catéteres, mayor en el caso de la IIM-pHmetría. El volumen de pruebas realizadas al año se calculó a partir del total de las realizadas durante el periodo de 5 años que duró este estudio, que fue de 333 (67 IIM-pHmetrías al año).

En el análisis de los costes del personal, se desestimó el coste de los trabajadores sanitarios implicados en la calibración y colocación del catéter, así como en la explicación del funcionamiento de la grabadora portátil al paciente y sus cuidadores, por considerar que era el mismo en las 2 pruebas. Sí se tuvo en cuenta la diferencia en el tiempo dedicado a la interpretación de los datos obtenidos con ambas técnicas por parte del gastroenterólogo pediátrico.

Para calcular este coste nos basamos en la retribución fija mensual media de un facultativo especialista de área (FEA) sin guardias en 2.014. Este dato lo recogimos de un trabajo del Sindicato Médico de Granada publicado en julio de 2.015, en el que se detallan las retribuciones de los médicos hospitalarios españoles por Comunidades Autónomas, así como la media estatal (328). En dicho trabajo dividen a los médicos hospitalarios en 4 categorías:

- **Médico tipo 1:** inicia su actividad profesional de médico como interino, eventual o sustituto (con 30 o más años de edad). Tiene reconocido un trienio, sin nivel de carrera profesional retribuido, sin dedicación exclusiva y tiene la posibilidad de realizar guardias. Percibe retribución por lo que es, médico y por realizar guardias en su caso.
- **Médico tipo 2:** inicia su actividad profesional como médico como interino, eventual o sustituto (con 30 o más años de edad). Tiene reconocido un trienio, sin nivel de carrera profesional retribuido, con dedicación exclusiva y tiene la posibilidad de realizar guardias. Percibe retribución por ser médico dedicado en exclusiva y por realizar guardias en su caso.
- **Médico tipo 3:** se encuentra en la parte central de su actividad profesional como médico (con 40 años o más). Es propietario de plaza, tiene reconocidos cinco trienios y el 2º nivel retribuido de carrera profesional, con dedicación exclusiva y tiene la posibilidad de realizar guardias. Percibe retribución por ser médico dedicado en exclusiva y por realizar guardias en su caso.
- **Médico tipo 4:** esta en la etapa final de su actividad profesional como médico (con 55 o más años). Es propietario de plaza, tiene reconocidos diez trienios y el 4º nivel retribuido de carrera profesional (o el máximo reconocido en el Servicio de Salud), con dedicación exclusiva y tiene la posibilidad de realizar guardias. Percibe retribución por ser médico con dedicación exclusiva y por realizar guardias en su caso.

Por ser los 2 tipos de médicos más frecuentes, para nuestro trabajo escogimos las retribuciones estatales medias de los médicos tipo 2 (3.410 €) y tipo 3 (4.070 €). Calculamos la media de ambas retribuciones (3.740 € al mes) y, como el trabajo se ha realizado desde la perspectiva del financiador sanitario público (en este caso, la Comunidad Autónoma), le sumamos la cuota de la Seguridad Social (SS) que paga éste por el trabajador. Para ello, nos basamos en la Ley de presupuestos de la Comunidad Autónoma canaria de 2.015 (329), en los que el empleador paga un 11,6% del sueldo bruto del empleado a la SS, que en nuestro caso son 433,84 €. Sumando ambas cifras obtenemos el coste mensual de un FEA (4.173,84 €), que luego multiplicamos por los 12 meses del año y dividimos por las 1.589 horas al año que trabaja un médico especialista sin contar las guardias. El resultado son 31,52 € la hora, que pasados a minutos son 0,525 € / minuto. Por último, sabiendo el coste de un minuto de trabajo del médico que interpreta los resultados de ambas pruebas, pudimos saber el gasto ocasionado por los 15 minutos de media dedicados al análisis de la pHmetría (7,88 €) y los 45 minutos de media para la IIM-pHmetría (23,64 €).

(Sueldo medio sin guardias de médico especialista) + (Cuota a la SS que paga el financiador público) = (3.740 € / mes) + (433,84 € / mes) = 4.173,84 € / mes.

$4.173,84 \times 12 \text{ meses} / 1.589 \text{ h} \rightarrow 31,52 \text{ € / hora} \rightarrow 0,525 \text{ € / min.}$

Como la vida media útil de los equipos era de 10 años, en ese periodo de tiempo el coste de los mismos debería estar amortizado. Por tanto, dividimos el precio de cada equipo por el número de pruebas que se realizarían en esos 10 años (670, ya que se hacen 67 por año), para saber qué parte del coste inicial de los equipos se pagará con cada prueba realizada en ese periodo de tiempo. Pero como el valor de una inversión realizada en un momento determinado va variando con el paso de los años, al coste de los equipos debemos aplicarle la tasa de descuento, que en nuestro país es (por convención) del 3% para todos los análisis de coste-efectividad. Para ello utilizamos la siguiente fórmula, donde “VF” es valor futuro, “VP” es valor presente (cuando se hace la inversión), “i” es la tasa de descuento en tantos por uno (3% = 0,03) y “n” el número de periodos (10 años en nuestro caso).

$$VF = VP \times (1 + i)^n$$

Aplicamos la fórmula al precio de los equipos de pHmetría e IIM-pHmetría, obteniendo un costo por prueba realizada de 19,4 € y 42,3 €, respectivamente. Si a estos resultados le sumamos los costes del catéter desechable que se usa en cada prueba y los costes (ya calculados) del tiempo que emplea el médico en interpretar los resultados, obtenemos aproximadamente el precio de cada técnica, que es de 137,28 € para la pHmetría y de 240,94 € para la IIM-pHmetría. Son valores aproximados porque habría que sumarle los gastos no computados, que en nuestro caso fueron los costes de mantenimiento y el tiempo del personal sanitario involucrado en la calibración, colocación y comprobación de la adecuada posición del catéter.

No calculamos esos dos costes por ser muy similares en ambas pruebas y, en definitiva, lo que nos interesa realmente es calcular el coste incremental, es decir, la diferencia de costes entre ambas técnicas. De esta manera, restándole los costes de la pHmetría a los costes de la IIM-pHmetría, obtenemos el coste incremental, que es de 103,66 €. O sea, que la IIM-pHmetría cuesta al financiador sanitario público 103,66 € más que la pHmetría por cada prueba realizada. En la tabla 12 se resumen los costes de ambas técnicas y el coste incremental.

TABLA 12. Costes de la pHmetría, de la IIM-pHmetría y coste incremental.

|  | Costes pHmetría                    | Costes IIM-pHmetría                | Coste incremental        |
|--|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------|
| Precio grabadora y software                                | 11.000 €                           | 24.000 €                           | 13.000 €                 |
| Precio catéter   | 110 €                              | 175 €                              | 65 €                     |
| Vida útil grabadora  | 10 años                            | 10 años                            | 0                        |
| Mantenimiento  | Similar                            | Similar                            | 0                        |
| Personal (colocación y calibración catéter)                | Similar                            | Similar                            | 0                        |
| Personal (interpretación de la prueba)                     | 15 min de FEA<br>7,88 €            | 45 min de FEA<br>23,64 €           | 30 min de FEA<br>15,76 € |
| Coste compra/nº pruebas en 10 años<br>Tasa de descuento 3% | 19,4 €                             | 42,3 €                             | 22,9 €                   |
| Gasto por prueba   | 137,28 €<br>+ gastos no computados | 240,94 €<br>+ gastos no computados | 103,66 €                 |

Por otro lado, para valorar la efectividad, utilizamos 2 medidas de efectividad incremental o mejoría de la efectividad con el uso de la nueva prueba diagnóstica respecto a la antigua:

- Número de pacientes diagnosticados que no hubieran sido detectados con la otra prueba o casos adicionales detectados.
- Número de pacientes diagnosticados a los que se les cambió el tratamiento y la evolución fue favorable o casos adicionales con mejoría clínica.

Por último, calculamos la ratio coste-efectividad incremental mediante la siguiente fórmula:

$$RCEI = (C1 - C0) / (E1 - E0)$$

Donde RCEI es la ratio coste-efectividad incremental, C1 son los costes de la IIM-pHmetría, C0 los costes de la pHmetría, E1 la efectividad de la IIM-pHmetría y E0 la efectividad de la pHmetría. Es decir, en el numerador va el coste incremental o diferencia de costes entre ambas pruebas y en el denominador la efectividad incremental o diferencia de efectividad entre las 2. En nuestro estudio en el numerador iría el coste incremental o diferencia de coste entre las 2 pruebas (multiplicado por el número de pruebas en 10 años) y en el denominador, según la medida de efectividad que utilizemos, iría el número de casos adicionales diagnosticados con la IIM-pHmetría o el número de casos adicionales con mejoría clínica. Con esta ratio sabremos entonces el dinero que se habrá de pagar de más utilizando la IIM-pHmetría en vez de la pHmetría, por cada caso adicional diagnosticado o por cada caso adicional diagnosticado que presente mejoría clínica.

#### 4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico y gestión de los datos se utilizó el programa Stata 13, de StataCorp. Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas en forma de porcentajes. Para asociaciones de variables categóricas se usó el test de chi cuadrado y para comparación de medias, el análisis de la varianza de un factor. Se consideró significativa una p menor de 0,05.



# RESULTADOS



## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

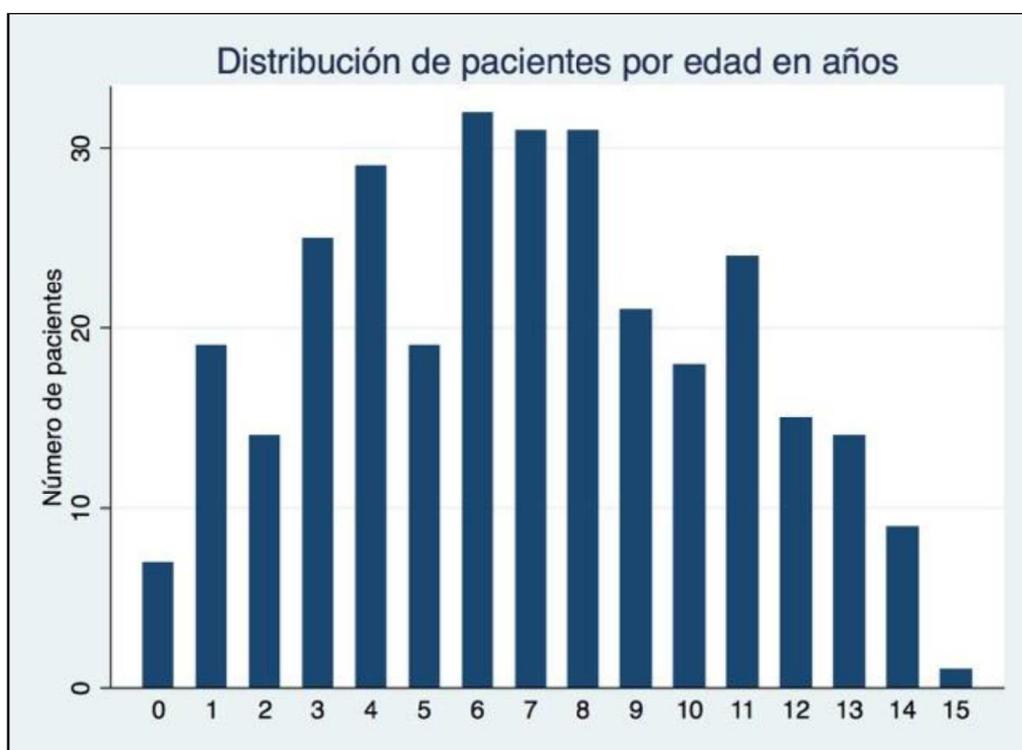
#### 5.1.1. PACIENTES Y PERIODO DE ESTUDIO.

Entre junio de 2.010 y junio de 2.015, se analizaron los datos de 333 pacientes, de los cuales 24 (7,2%) no se incluyeron en el estudio por problemas técnicos, artefactos en el registro de IIM-pHmetría o duración del mismo inferior a 18 horas.

De los 309 pacientes que al final formaron parte del estudio, 179 eran niños (57,93%) y 130 eran niñas (42,07%), con una edad media de  $6,8 \pm 3,7$  años, con un rango desde los 1,5 meses a los 14,9 años. La distribución de la muestra por edad en años se puede apreciar en la figura 8. Para facilitar el análisis de los datos y teniendo en cuenta que la mayoría de las variables estudiadas están influenciadas por la edad del paciente (parámetros de la IIM-pHmetría, síntomas, resultado de la endoscopia, de la laringoscopia o de la histología, tratamiento y evolución) dividimos a los pacientes en 3 grupos de edad:

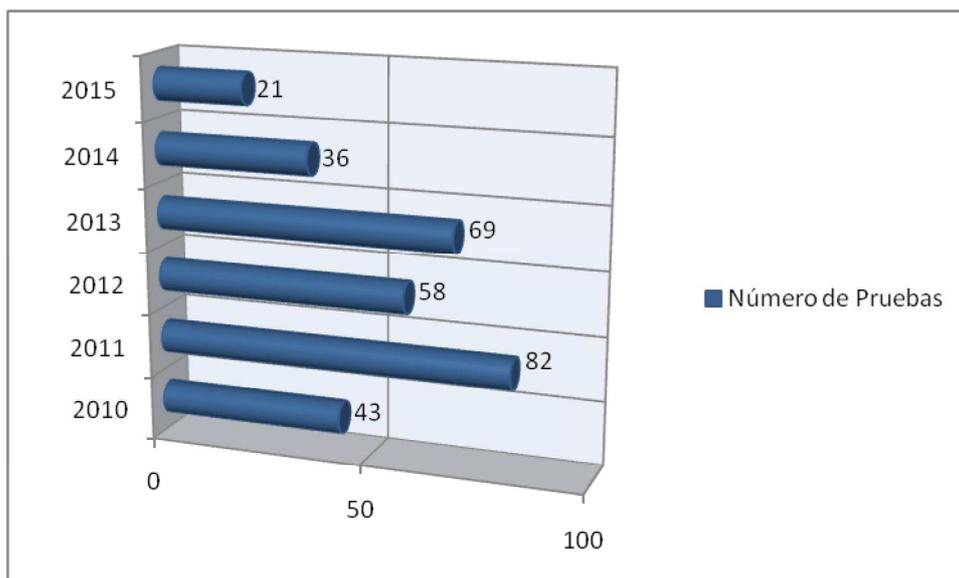
- < 1 año: 20 pacientes (6,47%).
- $\geq 1$  año < 9 años: 197 pacientes (63,76%).
- $\geq 9$  años: 92 pacientes (29,77%).

FIGURA 8. Distribución de los pacientes por edad en años.



En los 6 meses de 2.010 se realizaron la IIM-pHmetría 43 pacientes (13,92%), en todo 2.011 fueron 82 (26,54%), en 2.012: 58 (18,77%), en 2.013: 69 (22,33), en 2.014: 36 (11,65%) y, por último, en los 6 meses de 2.015 fueron 21 (6,8%). Como podemos ver en la gráfica de la figura 9, en los 5 años estudiados no se observa una tendencia clara ni a disminuir ni a aumentar el número de IIM-pHmetrías realizadas con el paso de los años y hay una importante variación interanual. Destaca la diferencia entre el año 2.014, con sólo 36 estudios realizados y el año 2.011 con 82, que supone más del doble que en 2.014.

FIGURA 9. Número de IIM-pHmetrías realizadas cada año.



#### 5.1.2. PACIENTES NO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO.

Quisimos analizar las causas por las que 24 (7,2%) de los 333 registros de IIM-pHmetría revisados no fueron válidos para nuestro estudio, ya fuera por presentar anomalías graves en los datos que captaba el catéter o por tener una duración inferior a 18 horas. En la figura 10 se muestran los pacientes incluidos en el estudio, así como los excluidos y las causas de su exclusión. Se trata de 24 pacientes, 19 niños (79,17%) y 5 niñas (20,83%), con una edad media de  $6,1 \pm 4,3$  años y un rango desde los 6 meses hasta los 14,2 años. Por grupos de edad son: 2 menores de un año (8,33%), 15 (62,5%)  $\geq 1$  año < 9 años y 7 (29,17%)  $\geq 9$  años, que es una distribución muy similar a la de los pacientes que sí fueron incluidos en el estudio.

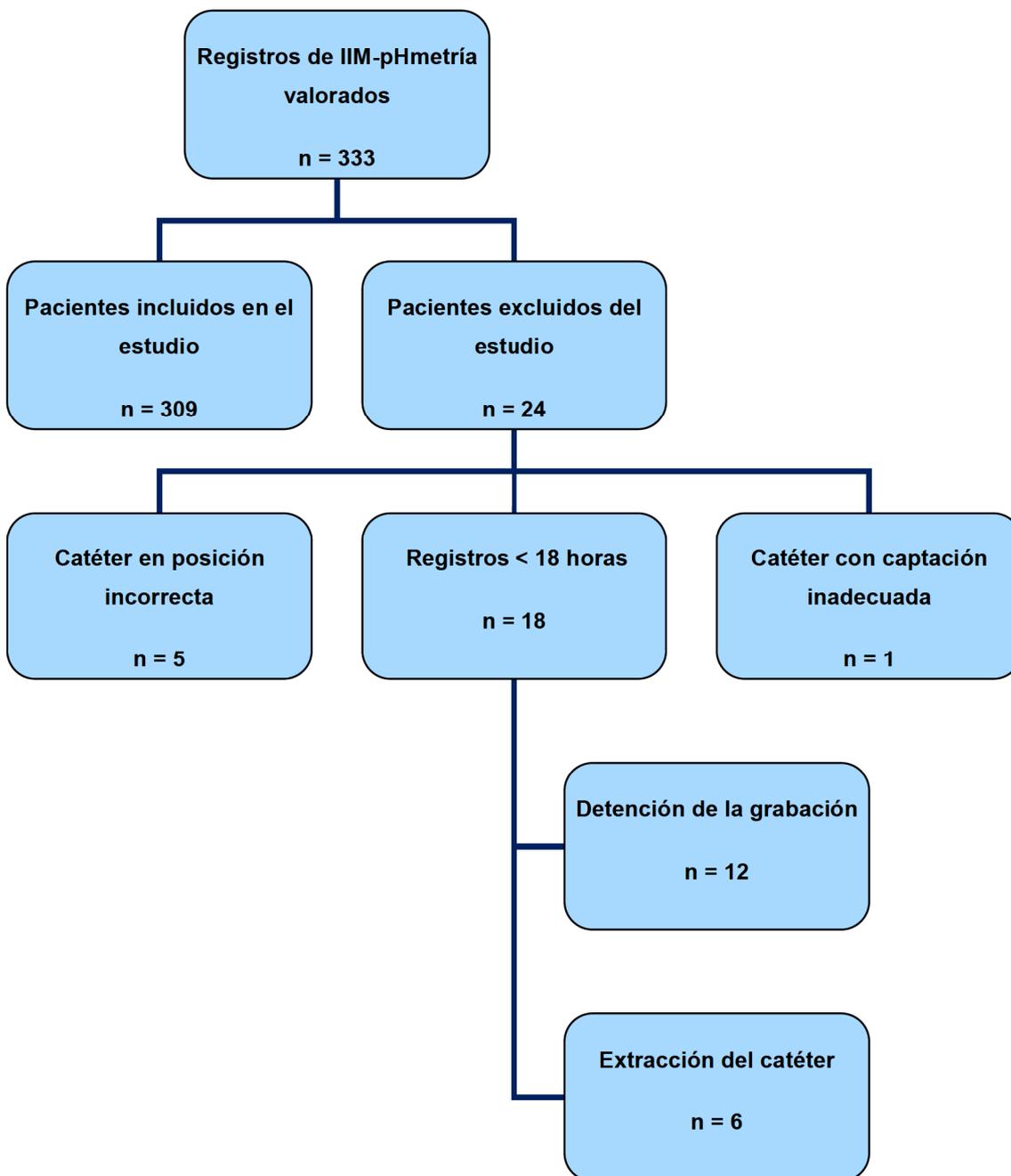
La principal causa de catalogar un registro de IIM-pHmetría como no válido fue la duración inferior a 18 horas, presente en 18 (75%) de los pacientes. La duración media fue de  $7,44 \pm 3,01$  horas (rango: 2,9-12,8 horas). Encontramos 2 causas por las que no se consiguió un registro con la duración adecuada: en 12 pacientes (50% del total) la grabadora dejó de registrar antes de tiempo y 6 pacientes (25%) se quitaron el catéter que tenían colocado en el esófago vía intranasal.

En el primer caso, la duración media de los registros fue de  $7,8 \pm 2,8$  horas (rango: 2,9-12,8 horas). En todos estos casos se comprobó que la grabadora, la tarjeta de memoria y el catéter funcionaban perfectamente y, de hecho, los registros mientras la grabadora estuvo funcionando fueron correctos. Curiosamente, todos los pacientes y sus cuidadores dieron como explicación que la grabadora portátil se había parado espontáneamente, sin ninguna intervención por su parte. Sin embargo, creemos que la explicación más probable es que los pacientes o sus cuidadores detuvieran la grabación sin intención de hacerlo, al pulsar los botones para indicar algún síntoma o simplemente tocándolos por curiosidad (esto último más probable en el caso de los niños).

En los pacientes que se quitaron el catéter, la duración media de los registros fue de  $6,5 \pm 3,4$  horas (3-12 horas) y, como era de esperar, fue más frecuente en los lactantes y en los niños pequeños, con una edad media de  $3,2 \pm 3,7$  años (rango de 6 meses a 9,1 años). En este grupo se encontraban los 2 menores de un año y otros 2 pacientes con menos de 15 meses, que evidentemente se quitaron el catéter porque no podían tener la madurez suficiente para entender la prueba. Los 2 pacientes restantes, de 6,8 y 9 años, se extrajeron el catéter sin querer, mientras dormían.

La colocación incorrecta del catéter ocurrió en 5 ocasiones (20,83%), a pesar de que se había verificado su posición por escopia. En todos los casos el sensor de pH captó continuamente pH ácido, con una línea basal de pH entre 1 y 2, por lo que debía estar alojado en el estómago en vez de en el esófago distal. En todos estos pacientes la duración del registro fue adecuada, con una media de  $23,24 \pm 0,34$  horas (rango: 22,9-23,7 horas). Por último, en un paciente (4,17%) 2 de los 6 sensores de impedancia del catéter no captaron, a pesar de que la calibración del mismo fue correcta. En este caso, la duración de la prueba también fue adecuada (23,3 horas).

FIGURA 10. Pacientes incluidos y no incluidos en el estudio.



A todos los pacientes se les ofreció la posibilidad de repetir el estudio, pero sólo 4 (16,67%) accedieron a hacerlo, ya que el resto consideraron que la prueba era muy traumática. La edad media de estos pacientes fue de  $7,2 \pm 5,4$  años (rango de 7 meses a 13,4 años) y el tiempo medio transcurrido entre ambas pruebas fue de  $117,7 \pm 147$  días (rango: 7-334 días). Aunque a todos los pacientes se les ofreció repetir el registro en un periodo inferior a 2 semanas, todos los pacientes menos uno (que era el mayor con 13,4 años y se la realizó en 7 días) prefirieron esperar varios meses para que el niño no tuviera tan presente la experiencia desagradable de someterse a esta prueba.

---

### 5.1.3. PROCEDENCIA.

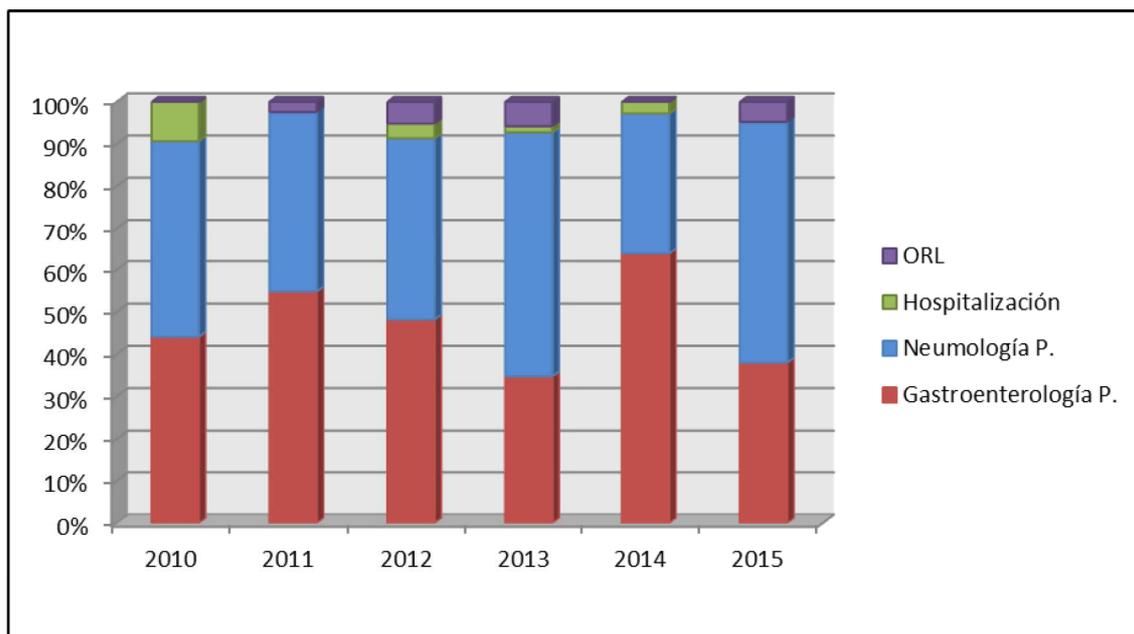
La procedencia hace referencia a la Unidad desde la que se hizo la solicitud de la IIM-pHmetría. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en nuestro hospital en muchas ocasiones los pacientes son derivados primero desde otras especialidades pediátricas a la Consulta Externa de Gastroenterología Pediátrica y, es entonces desde allí, desde donde se hace la solicitud de la prueba. Por tanto, creemos que los pacientes correspondientes a Gastroenterología Pediátrica pueden estar sobreestimados.

En total, la Unidad que más IIM-pHmetrías solicitó fue Gastroenterología Pediátrica, con 147 pruebas (47,57%), seguida muy de cerca por Neumología Pediátrica, con 144 (46,6%) y después, mucho más distanciadas, Otorrinolaringología (ORL) con 10 (3,24%) y Hospitalización con 8 (2,59%). Las 2 primeras Unidades solicitaron el 94,17% de las IIM-pHmetrías que se realizaron en nuestro hospital. Sabiendo que muchas veces ORL, Hospitalización y Alergología Pediátrica (esta última ni siquiera figura en nuestro estudio) no solicitan esta prueba directamente sino que primero mandan al paciente a la Consulta Externa de Gastroenterología Pediátrica, el número de pacientes que realmente proceden de esta última tiene que ser menor. Por tanto, se puede considerar que la Unidad que más IIM-pHmetrías solicita para sus propios pacientes es la de Neumología Pediátrica.

Si desglosamos los pacientes derivados cada año, vemos que en algunos años Neumología Pediátrica deriva más pacientes que Gastroenterología Pediátrica (en todo 2.013 y en los 6 meses de 2.010 y 2.015), como se muestra en la figura 11. El resto de Unidades, mantienen su escasa relevancia en la solicitud de esta prueba durante los años estudiados.

El test de Chi cuadrado encuentra asociación significativa ( $p = 0,042$ ) entre el año y la Unidad de procedencia de los pacientes. En el caso de Gastroenterología Pediátrica, el porcentaje de pacientes que deriva al año oscila entre el 34,8% de 2.013 y el 63,9% de 2.014, mientras que en Neumología Pediátrica varía de un 33,3% de 2.014 a un 58% de 2.013. Estas diferencias son estadísticamente significativas, pero no encontramos una causa clara que justificara esa variabilidad interanual.

FIGURA 11. Pacientes derivados por las diferentes Unidades cada año.



---

#### 5.1.4. ANTECEDENTES PERSONALES.

Veintiocho de nuestros pacientes (9,06%) presentaban patologías que se podían considerar relevantes, unas porque predisponían a la ERGE y sus complicaciones, y otras porque sus síntomas podían confundirse con los de ésta.

Entre los 17 pacientes (5,5%) con patologías que predisponían a padecer ERGE complicada había: 6 síndromes genéticos (un síndrome de Turner, un Beuren-Williams, un Cornelia de Lange, un Coffin-Lawry, una asociación VACTERL y un síndrome no filiado), 4 parálisis cerebrales infantiles, 3 atresias de esófago, 3 grandes prematuros y una fibrosis quística.

Por otro lado, 11 pacientes (3,56%) tenían enfermedades cuyos síntomas se podían confundir con síntomas de ERGE, como: 3 alergias a las proteínas de la leche de vaca, 2 esofagitis eosinofílicas, 2 infecciones por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), una enfermedad de Crohn (que debutó con vómitos, regurgitaciones y epigastralgia, por su afectación esofágica y gastroduodenal), 2 cardiopatías congénitas (una hipoplasia de ventrículo izquierdo con coartación de aorta y un doble arco aórtico con compresión anterior de la tráquea por el arco aórtico) y una insuficiencia renal crónica.

---

#### 5.1.5. SÍNTOMAS Y SIGNOS.

Dividimos los pacientes en 3 grupos según sus síntomas y/o signos fueran típicos, atípicos o mixtos.

Consideramos típicos los síntomas digestivos como: regurgitaciones, vómitos, pirosis, dolor retroesternal, epigastralgia, dolor con la ingesta, rechazo de la alimentación, disfagia y atragantamientos.

Síntomas atípicos fueron los pulmonares y los de la esfera ORL como: tos crónica (normalmente de predominio nocturno), sibilancias recurrentes, asma mal controlada, estridor, disfonía, laringitis de repetición, carraspeo, otitis media aguda (OMA) de repetición, neumonía recurrente, apneas y ALTE.

Los pacientes con síntomas mixtos poseían síntomas de los dos grupos anteriores.

La mayoría de nuestros pacientes (126) tenían síntomas atípicos, representando el 40,78% del total, seguido de 103 (33,33%) con síntomas mixtos y 80 (25,89%) con síntomas típicos.

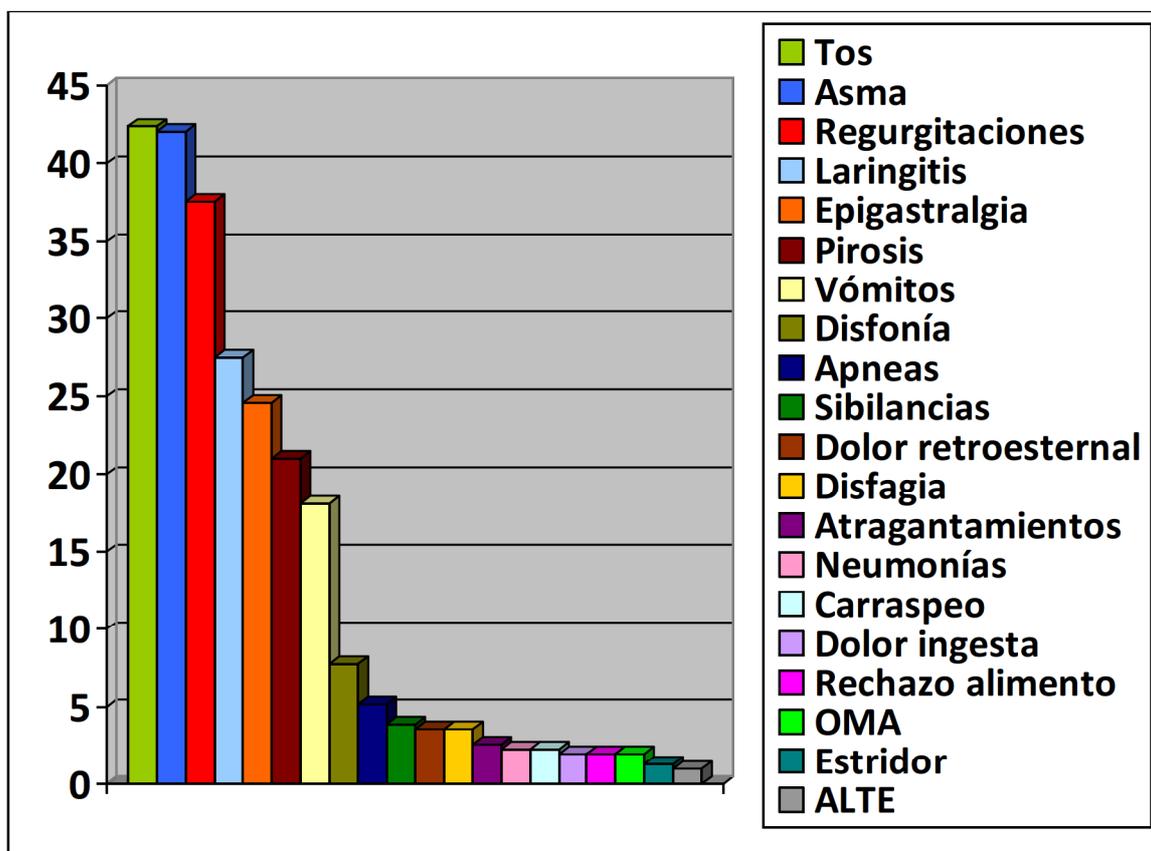
Los pacientes con síntomas típicos ostentaban una edad media más elevada ( $7,68 \pm 4,03$  años), respecto a los pacientes con síntomas atípicos ( $6,32 \pm 3,49$  años) y con síntomas mixtos ( $6,77 \pm 3,55$  años), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0342$ ).

Los menores de un año presentaron una mayor proporción de pacientes con síntomas atípicos con 10/20 (50%), después con síntomas mixtos 8/20 (40%) y tan sólo un 10% con síntomas típicos (2/20). Los pacientes de  $\geq 1$  año  $< 9$  años tuvieron un 24,37% de síntomas típicos, 43,15% de síntomas atípicos y 32,49% de síntomas mixtos. Por último, los  $\geq 9$  años presentaron un 32,61% de síntomas típicos, 34,78% de atípicos y 32,61% de atípicos.

Teniendo en cuenta todos los síntomas (típicos y atípicos) y todos los grupos de edad, los síntomas más frecuentes globalmente fueron: tos crónica (42,39%), asma (42,07%), regurgitaciones (37,54%), laringitis de repetición (27,51%), epigastralgia (24,59%), pirosis (21,03%), vómitos (18,12%), disfonía (7,77%), apneas (5,18%), sibilancias recurrentes (3,88%), dolor retroesternal (3,55%), disfagia (3,55%), atragantamientos (2,59%), neumonía recurrente (2,26%), carraspeo (2,26%), dolor con la ingesta (1,94%), rechazo de la alimentación (1,94%), OMA de repetición (1,94%), estridor (1,29%) y ALTE (0,97%). Están representados en la figura 12.

En los menores de un año los síntomas más frecuentes fueron: apneas (65%), sibilancias (40%), regurgitaciones (40%), vómitos (20%), ALTE (15%), dolor con la ingesta (15%), rechazo de la alimentación (15%), laringitis (10%), neumonías recurrentes (10%), disfonía (5%), estridor (5%) y OMA de repetición (5%).

FIGURA 12. Síntomas más frecuentes en todos los pacientes en porcentajes.



En los pacientes  $\geq 1$  año  $< 9$  años fue: tos (45,68%), asma (43,65%), regurgitaciones (35,53%), laringitis (32,99%), epigastralgia (22,84%), vómitos (19,79%), pirosis (16,75%), disfonía (8,12%), dolor retroesternal (3,04%), disfagia (3,04%), atragantamientos (2,53%), carraspeo (2,53%), sibilancias (2,53%), OMA de repetición (2,53%), neumonía recurrente (2,03%), rechazo de la alimentación (1,52%), dolor con la ingesta (1,52%), apneas (1,52%), estridor (1,01%) y ningún episodio de ALTE.

En los  $\geq 9$  años: asma (47,82%), regurgitaciones (41,30%), tos (40,21%), pirosis (34,78%), epigastralgia (33,69%), laringitis (19,56%), vómitos (14,13%), disfonía (7,6%), dolor retroesternal (5,43%), disfagia (5,43%), atragantamientos (3,26%), carraspeo (1,08%), neumonía recurrente (1,08%) y ningún episodio de sibilancias, estridor, apnea, ALTE, rechazo de la alimentación ni dolor con la ingesta.

En el total de los pacientes, los síntomas típicos más frecuentes fueron: regurgitaciones (37,54%), epigastralgia (24,59%), pirosis (21,03%), vómitos (18,12%), dolor retroesternal (3,55%), disfagia (3,55%), atragantamientos (2,59%), rechazo de la alimentación (1,94%) y dolor con la ingesta (1,94%).

Sin embargo, en los diferentes grupos de edad hubo diferencias, sobre todo en los lactantes (figura 13).

En los menores de un año, el orden de frecuencia fue: regurgitaciones (40%), vómitos (20%), dolor con la ingesta (15%) y rechazo de la alimentación (15%). Como era de esperar, síntomas como pirosis, epigastralgia, dolor retroesternal o disfagia no aparecen en este grupo etario, ya que a esta edad los niños son incapaces de describirlos.

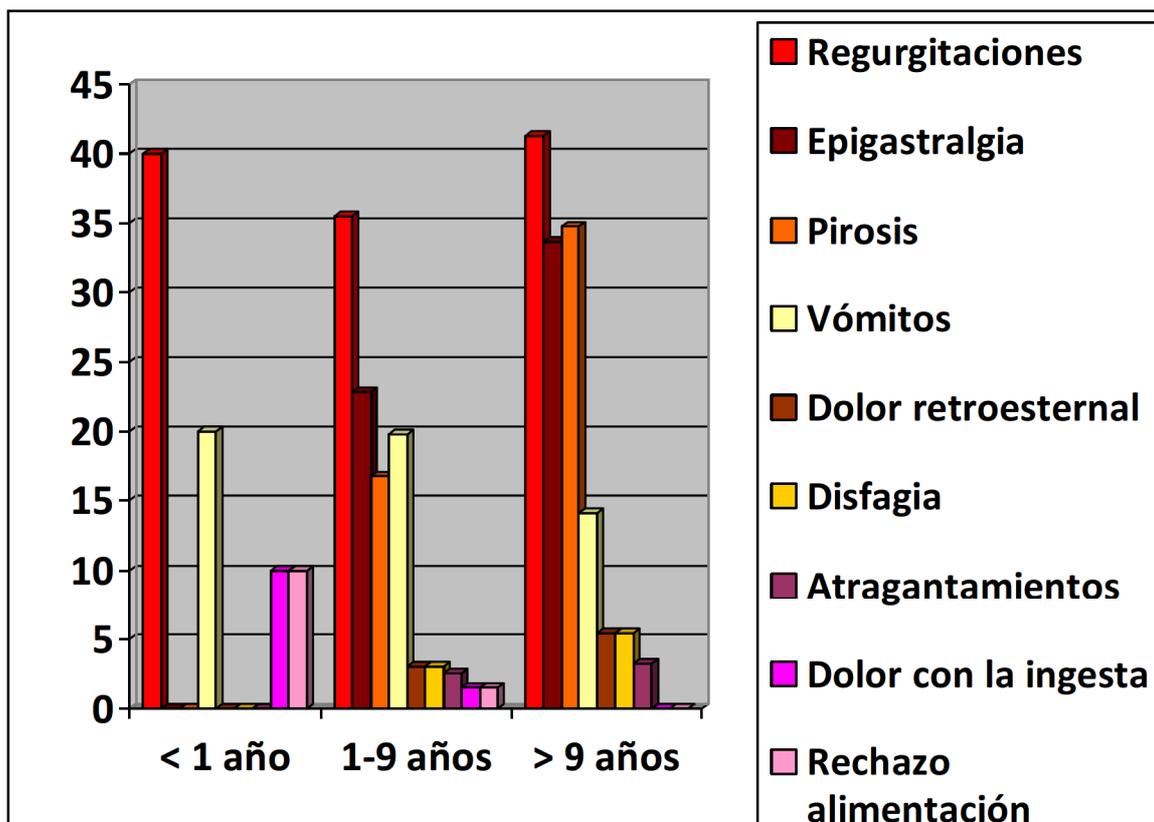
En los pacientes  $\geq 1$  año  $< 9$  años el orden fue: regurgitaciones (35,53%), epigastralgia (22,84%), vómitos (19,79%), pirosis (16,75%), dolor retroesternal (3,04%), disfagia (3,04%), atragantamientos (2,53%), rechazo de la alimentación (1,52%) y dolor con la ingesta (1,52%).

Por último, en los  $\geq 9$  años fue: regurgitaciones (41,3%), pirosis (34,78%), epigastralgia (33,69%), vómitos (14,13%), dolor retroesternal (5,43%), disfagia (5,43%), atragantamientos (3,26%) y, como era de esperar a esta edad, ningún episodio de rechazo de la alimentación ni de dolor con la ingesta.

En el total de pacientes, el orden de frecuencia de los síntomas/signos atípicos, fue el siguiente: tos (42,39%), asma (42,07%), laringitis (27,51%), disfonía (7,77%), apneas (5,18%), sibilancias (3,88%), neumonía recurrente (2,26%), carraspeo (2,26%), OMA de repetición (1,94%), estridor (1,29%) y ALTE (0,97%).

En los menores de un año fue: apneas (65%), sibilancias (35%), tos (20%), ALTE (15%), laringitis (10%), neumonías recurrentes (10%), estridor (10%), disfonía (5%), OMA (5%) y, como corresponde a esta edad, ninguno con carraspeo ni asma.

FIGURA 13. Síntomas típicos por grupos de edad en porcentajes.

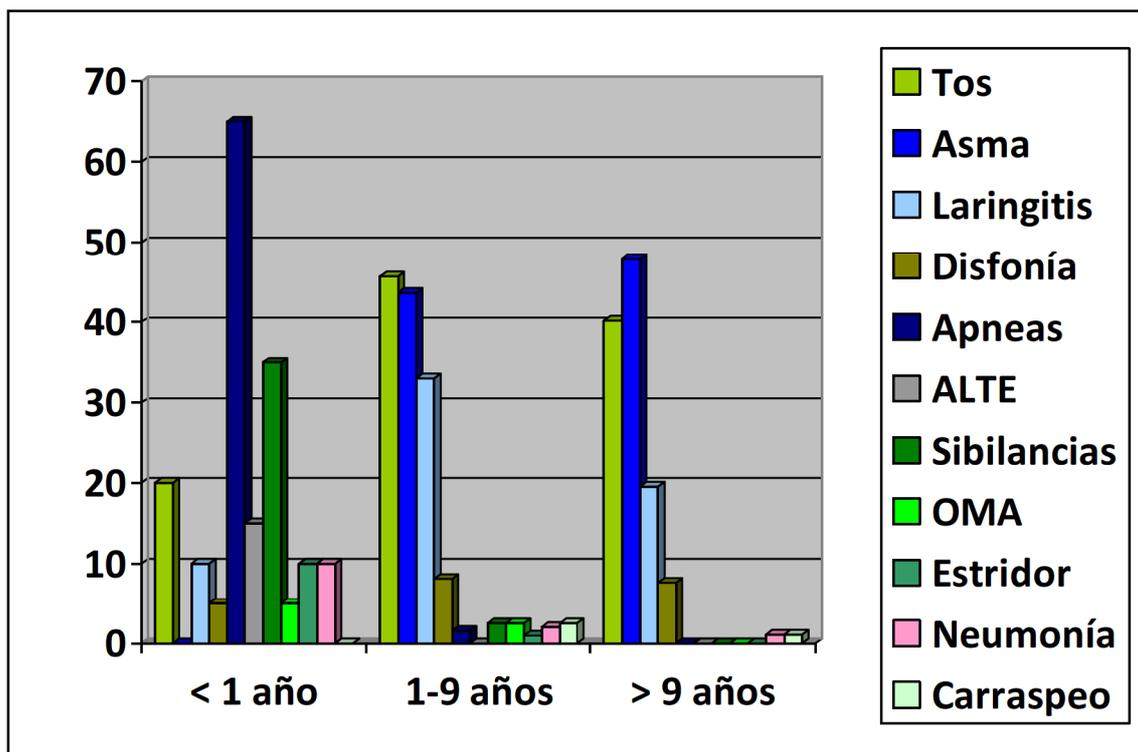


En los pacientes  $\geq 1$  año  $< 9$ : tos (45,68%), asma (43,65%), laringitis (32,99%), disfonía (8,12%), carraspeo (2,53%), OMA de repetición (2,53%), sibilancias (2,53%), neumonía recurrente (2,03%), apneas (1,52%), estridor (1,01%) y ningún episodio de ALTE, más propio de lactantes pequeños.

En los  $\geq 9$  años: asma (47,82%), tos (40,21%), laringitis (19,56%), disfonía (7,6%), carraspeo (1,08%), neumonía recurrente (1,08%) y ningún episodio de estridor, sibilancias, OMA, apnea o ALTE (figura 14).

En cuanto al número de síntomas o signos que refería cada paciente, la mayoría tenía 2 síntomas (37,22%), seguido de 3 síntomas (23,62%), un síntoma (22,01%), 4 síntomas (12,3%), 5 síntomas (3,24%), 6 síntomas (0,97%), 7 síntomas (0,32%) y 9 síntomas (0,32%).

FIGURA 14. Síntomas atípicos por grupos de edad en porcentajes.



De los pacientes que sólo presentaban un síntoma/signo, el más frecuente con diferencia fue el asma con mal control (50%), seguido de la tos crónica (17,14%), la laringitis de repetición (10%), la epigastralgia (7,14%), las apneas (4,28%), los vómitos (4,28%), el dolor retroesternal, la disfagia, las regurgitaciones, el estridor y las sibilancias (1,43% cada uno). Por tanto, el 84,28% de los pacientes monosintomáticos presentaban un síntoma atípico que se pretendía saber si estaba o no asociado a RGE.

## 5.2. RESULTADOS DE LA IIM-PHMETRÍA.

Se analizaron 309 estudios de IIM-pHmetría, con un total de 7.171,89 horas registradas y una duración media de cada estudio de  $23,21 \pm 0,74$  horas (rango: 18,6-24,4 horas).

Se registró un total de 16.711 reflujos, con una media de reflujos por paciente de  $54,08 \pm 33$  (rango: 4-229), de los cuales 11.054 (66,15%) fueron reflujos ácidos y 5.657 (33,85%) reflujos no ácidos.

La media de reflujos ácidos por paciente fue de  $35,77 \pm 25,97$  (rango: 0-134) y la de reflujos no ácidos de  $18,31 \pm 16,32$  (rango: 2-129).

Por grupos de edad, los menores de un año tuvieron una media de reflujos de  $57,85 \pm 23,46$  (rango: 16-91), mayor que la media del total de pacientes y la de los pacientes  $\geq 1$  año  $< 9$  años, que fue de  $51,79 \pm 31,46$  (rango: 4-166). Curiosamente, el grupo de  $\geq 9$  años tuvo una media mínimamente superior a la de los lactantes, siendo de  $58,16 \pm 37,5$  (rango: 6-229), sin ser esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,258$ ).

Tal y como se esperaba, se objetivó una mayor proporción de reflujos no ácidos respecto al total de reflujos en los menores de un año, registrándose 578 reflujos no ácidos de un total de 1.157 reflujos, lo que supone el 49,96%. Mediante el test de Student para comparación de medias, en este grupo de edad no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la media de reflujos no ácidos ( $28,9 \pm 17,77$ ) y la media de reflujos ácidos ( $28,95 \pm 18,19$ ), con  $p=0,99$ , siendo ésta significativa en el resto de los grupos y en el total de pacientes con  $p = 0,000$  en todos estos casos. En el grupo de  $\geq 1$  año  $< 9$  años la proporción de reflujos no ácidos baja al 31,92% y en los de  $\geq 9$  años es de un 34,05%.

Por el contrario, el porcentaje de reflujos ácidos fue más bajo en los menores de un año, con un 50,04%, seguido del 65,95% en los pacientes  $\geq 9$  años y el 68,08% en  $\geq 1$  año  $< 9$  años. El menor APT o porcentaje de tiempo de exposición a  $\text{pH} < 4$  correspondió a los lactantes (media:  $1,52 \pm 2,47\%$  y rango: 0-11,7%), seguido de cerca por el grupo de  $\geq 9$  años (media:  $1,72 \pm 1,99\%$  y

rango: 0-15,2%) y el de  $\geq 1$  año < 9 años (media:  $1,75 \pm 2,89\%$  y rango: 0-31,3%).

Con el NAPT o porcentaje de tiempo de exposición a  $\text{pH} \geq 4$ , como es lógico, ocurrió justo lo contrario: fue mayor en los lactantes (media:  $1,2 \pm 1,22\%$  y rango: 0-4,9%), menor en los  $\geq 9$  años (media:  $0,68 \pm 0,98\%$  y rango: 0-6,6%) y algo menor en los  $\geq 1$  año < 9 años (media:  $0,58 \pm 0,64\%$  y rango: 0-5,3%).

Los menores de un año también tuvieron el mayor BEI o índice de exposición del bolo (media:  $2,74 \pm 3,4\%$  y rango: 0,8-16,6%), seguido del grupo de  $\geq 9$  años (media:  $2,4 \pm 2,31\%$  y rango: 0,1-15,5%) y el de  $\geq 1$  año < 9 años (media:  $2,32 \pm 3,12\%$  y rango: 0,1-32,8%).

El MBCT o tiempo medio de aclaramiento del bolo, fue mayor en los lactantes (media:  $18,4 \pm 8,56$  s y rango: 10-46 s), prácticamente igual en el grupo de  $\geq 1$  año < 9 años (media:  $18,36 \pm 6,23$  s y rango: 8-53 s) y ligeramente menor en los de  $\geq 9$  años (media:  $17,19 \pm 4,8$  s y rango: 5-33 s).

En la tabla 13 se muestran en detalle los resultados de estos parámetros básicos de la IIM-pHmetría, tanto en el total de pacientes como por grupos de edad.

El análisis de la varianza de un factor (ANOVA) muestra que para el número total de reflujos y para los reflujos ácidos no existe diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de edad, con  $p = 0,258$  y  $p = 0,3$ , respectivamente. Sin embargo, sí la hay para los reflujos no ácidos ( $p = 0,003$ ), que fueron más frecuentes en los lactantes. Para el APT, el BEI y el MBCT no encuentra diferencia entre grupos (con  $p = 0,93$ ,  $p = 0,822$  y  $p = 0,298$ , respectivamente) mientras que sí existe para el NAPT ( $p = 0,004$ ), que fue considerablemente mayor en los menores de un año.

Dividiendo a los pacientes por síntomas (típicos, atípicos y mixtos), no se encontró diferencia significativa entre grupos para ninguno de estos parámetros: número total de reflujos ( $p = 0,6417$ ), reflujos ácidos ( $p = 0,3533$ ), reflujos no ácidos ( $p = 0,7856$ ), APT ( $p=0,1337$ ), NAPT ( $p = 0,2841$ ), BEI ( $p = 0,3843$ ) y MBCT ( $p = 0,6243$ ).

TABLA 13. Resultados de parámetros básicos de la IIM-pHmetría.

| Edad                           | Parámetro          | Total  | Media         | Rango    |
|--------------------------------|--------------------|--------|---------------|----------|
| Todas las edades<br>n = 309    | Nº de reflujos     | 16.711 | 54,08 ± 33    | 4-229    |
|                                | Reflujos ácidos    | 11.054 | 35,77 ± 25,97 | 0-134    |
|                                | Reflujos no ácidos | 5.657  | 18,31 ± 16,32 | 2-129    |
|                                | APT (%)            | -      | 1,73 ± 2,62   | 0-31,3   |
|                                | NAPT (%)           | -      | 0,65 ± 0,81   | 0-6,6    |
|                                | BEI (%)            | -      | 2,37 ± 2,92   | 0,1-32,8 |
|                                | MBCT (s)           | -      | 18,02 ± 6,02  | 5-53     |
| < 1 año<br>n = 20              | Nº de reflujos     | 1.157  | 57,85 ± 23,46 | 16-91    |
|                                | Reflujos ácidos    | 579    | 28,95 ± 18,19 | 0-66     |
|                                | Reflujos no ácidos | 578    | 28,9 ± 17,77  | 3-82     |
|                                | APT (%)            | -      | 1,52 ± 2,47   | 0-11,7   |
|                                | NAPT (%)           | -      | 1,2 ± 1,22    | 0-4,9    |
|                                | BEI (%)            | -      | 2,74 ± 3,4    | 0,8-16,6 |
|                                | MBCT (s)           | -      | 18,4 ± 8,56   | 10-46    |
| ≥ 1 año<br>< 9 años<br>n = 197 | Nº de reflujos     | 10.203 | 51,79 ± 31,46 | 4-166    |
|                                | Reflujos ácidos    | 6.946  | 35,26 ± 25,19 | 0-134    |
|                                | Reflujos no ácidos | 3.257  | 16,53 ± 13,83 | 2-94     |
|                                | APT (%)            | -      | 1,75 ± 2,89   | 0-31,3   |
|                                | NAPT (%)           | -      | 0,58 ± 0,64   | 0-5,3    |
|                                | BEI (%)            | -      | 2,32 ± 3,12   | 0,1-32,8 |
|                                | MBCT (s)           | -      | 18,36 ± 6,23  | 8-53     |
| ≥ 9 años<br>n = 92             | Nº de reflujos     | 5.351  | 58,16 ± 37,5  | 6-229    |
|                                | Reflujos ácidos    | 3.529  | 38,36 ± 28,79 | 0-121    |
|                                | Reflujos no ácidos | 1.822  | 19,8 ± 19,73  | 2-129    |
|                                | APT (%)            | -      | 1,72 ± 1,99   | 0-15,2   |
|                                | NAPT (%)           | -      | 0,68 ± 0,98   | 0-6,6    |
|                                | BEI (%)            | -      | 2,4 ± 2,31    | 0,1-15,5 |
|                                | MBCT (s)           | -      | 17,19 ± 4,8   | 5-33     |

En cuanto a los parámetros propios de la pHmetría, el índice de reflujo o IR sigue siendo el más fiable para discernir si una pHmetría es patológica o no.

El IR fue patológico (o positivo) en 86 de los 309 pacientes (27,83%).

Por edades, en los niños mayores el porcentaje de positivos fue mayor. Así fue patológico en 2 de 20 (10%) de los menores de un año, 50/197 (25,38%) de los  $\geq 1$  año  $< 9$  años y 34/92 (36,96%) de los  $\geq 9$  años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,023$ ).

Por otro lado, el score fue patológico en 87/309 (28,16%): en 5/20 (25%) de los menores de un año, 53/197 (26,90%) de los  $\geq 1$  año  $< 9$  años y 29/92 (31,52%) de los  $\geq 9$  años, sin apreciarse diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,682$ ). En general, el score detectó más casos que el IR (puede que falsos positivos), excepto en el grupo de  $\geq 9$  años.

A continuación, calculamos qué pacientes tuvieron uno u otro parámetro patológico (el IR o el score), que en total fueron 94 de 309 (30,42%) y por grupos de edades: 5/20 (25%) menores de un año, 55/197 (27,92%)  $\geq 1$  año  $< 9$  años y 34/92 (36,96%)  $\geq 9$  años.

También definimos qué pacientes tuvieron ambos parámetros patológicos, que en total fueron 79 de 309 (25,57%) y por edades: 2/20 (10%) menores de un año, 48/197 (24,37%)  $\geq 1$  año  $< 9$  años y 29/92 (31,52%)  $\geq 9$  años.

En ambos casos no hubo diferencia estadísticamente significativa entre grupos de edad ( $p = 0,257$  y  $p = 0,11$ ).

Todos estos resultados se muestran en la tabla 14.

TABLA 14. Índice de reflujo y score patológicos.

|                              | <b>Todos<br/>n = 309</b> | <b>&lt; 1 año<br/>n = 20</b> | <b>≥ 1 año<br/>&lt; 9 años<br/>n = 197</b> | <b>≥ 9 años<br/>n = 92</b> |
|------------------------------|--------------------------|------------------------------|--|----------------------------|
| <b>IR patológico</b>         | <b>86<br/>(27,83%)</b>   | <b>2<br/>(10%)</b>           | <b>50<br/>(25,38%)</b>                     | <b>34<br/>(36,96%)</b>     |
| <b>Score patológico</b>      | <b>87<br/>(28,16%)</b>   | <b>5<br/>(25%)</b>           | <b>53<br/>(26,9%)</b>                      | <b>29<br/>(31,52%)</b>     |
| <b>IR o score patológico</b> | <b>94<br/>(30,42%)</b>   | <b>5<br/>(25%)</b>           | <b>55<br/>(27,92%)</b>                     | <b>34<br/>(36,96%)</b>     |
| <b>IR + score patológico</b> | <b>79<br/>(25,57%)</b>   | <b>2<br/>(10%)</b>           | <b>48<br/>(24,37%)</b>                     | <b>29<br/>(31,52%)</b>     |

Basándonos en el último protocolo publicado por la ESPGHAN en 2.012, definimos IIM patológica como aquella con un número de reflujos patológico y/o presencia de asociación entre síntomas y reflujos. Aplicamos la definición más aceptada de número de reflujos patológico como aquel mayor de 100 en los menores de un año y mayor de 70 en los pacientes de uno o más años. Asimismo, consideramos que existía asociación entre síntomas y reflujos cuando para un síntoma la SAP era positiva o lo eran el SI y el SSI al mismo tiempo, para reducir al mínimo la posibilidad de falsos positivos (55, 322).

En lo referente a los síntomas, 266 pacientes (86,08%) indicaron algún tipo de síntoma en la grabadora: 18/20 (90%) de los menores de un año, 176/197 (89,34%) de los  $\geq 1$  año < 9 años y 72/92 (78,26%). El síntoma más frecuente en el total de pacientes fue la tos, afectando a 211 pacientes (68%), seguido de las regurgitaciones a 166 (54%), el dolor a 122 (39%) y las apneas a 4 (1%).

En los menores de un año las regurgitaciones (80%) superaron por un estrecho margen a la tos (75%) y, más distanciadas, aparecen las apneas (20%), que fue un síntoma presente sólo en este grupo de edad, y el dolor (15%).

En el grupo de  $\geq 1$  año  $< 9$  años, el orden de frecuencia fue: tos (72%), regurgitaciones (56%) y dolor (41%).

En los  $\geq 9$  años la tos siguió predominando, con un 59%, a continuación las regurgitaciones con un 42%, que estaban casi igualadas con el dolor, con un 41%. Por tanto, el síntoma menos frecuente en todos los grupos fue el dolor, aunque tuvo algo más de relevancia en los niños con 9 o más años.

En los lactantes menores de un año, los síntomas se asociaron de forma similar a los reflujos ácidos y a los no ácidos, mientras que en los niños mayores hubo un mayor predominio de asociación con los ácidos.

El único síntoma que en todos los grupos de edad se asoció más a reflujos ácidos fue el dolor.

En la tabla 15 se recogen los parámetros de asociación entre síntomas y reflujos ácidos, no ácidos y totales, tanto en el total de pacientes como por grupos etarios.

Analizando los parámetros de asociación entre síntomas y reflujos, el SI o índice de síntomas fue el parámetro más frecuentemente positivo para los síntomas “dolor” y “regurgitación”, seguido del SSI o índice de sensibilidad a síntomas y de la SAP o probabilidad de asociación a síntomas. Sin embargo, para “tos” y “apnea” el SSI fue positivo en mayor número de ocasiones, luego el SI y, por último, la SAP.

La tabla 16 recoge un resumen de los 3 parámetros de asociación entre síntomas y reflujos (SI, SSI y SAP), así como los pacientes que finalmente fueron diagnosticados de asociación entre reflujos y cada uno de los síntomas, por presentar SAP positiva o SI y SSI positivos a la vez.

TABLA 15. SI, SSI y SAP para reflujo ácido, no ácido y todos los reflujo.

|                         |       | Pac.<br>con sínt. | SI<br>Todos | SI<br>Ácido | SI<br>No Ác. | SSI<br>Todos | SSI<br>Ácido | SSI<br>No Ác. | SAP<br>Todos | SAP<br>Ácido | SAP<br>No Ác. |
|-------------------------|-------|-------------------|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|---------------|
| Todos<br>n = 309        | Regur | 166<br>54%        | 84<br>51%   | 58<br>35%   | 27<br>16%    | 27<br>16%    | 33<br>20%    | 24<br>14%     | 22<br>13%    | 15<br>9%     | 15<br>9%      |
|                         | Dolor | 122<br>39%        | 41<br>34%   | 28<br>23%   | 8<br>7%      | 19<br>16%    | 26<br>21%    | 23<br>19%     | 16<br>13%    | 11<br>9%     | 8<br>7%       |
|                         | Tos   | 211<br>68%        | 78<br>37%   | 41<br>19%   | 18<br>9%     | 90<br>43%    | 87<br>41%    | 84<br>40%     | 51<br>24%    | 39<br>18%    | 30<br>14%     |
|                         | Apnea | 4<br>1%           | 0<br>0%     | 0<br>0%     | 0<br>0%      | 1<br>25%     | 0<br>0%      | 2<br>50%      | 0<br>0%      | 0<br>0%      | 1<br>25%      |
| < 1a<br>n = 20          | Regur | 16<br>80%         | 9<br>56%    | 5<br>31%    | 5<br>31%     | 4<br>25%     | 3<br>19%     | 5<br>31%      | 4<br>25%     | 2<br>12%     | 3<br>19%      |
|                         | Dolor | 3<br>15%          | 2<br>67%    | 2<br>67%    | 0<br>0%      | 2<br>67%     | 2<br>67%     | 1<br>33%      | 1<br>33%     | 1<br>33%     | 1<br>33%      |
|                         | Tos   | 15<br>75%         | 6<br>40%    | 1<br>7%     | 2<br>10%     | 6<br>40%     | 6<br>40%     | 7<br>47%      | 5<br>33%     | 3<br>20%     | 1<br>7%       |
|                         | Apnea | 4<br>20%          | 0<br>0%     | 0<br>0%     | 0<br>0%      | 1<br>25%     | 0<br>0%      | 2<br>50%      | 0<br>0%      | 0<br>0%      | 1<br>25%      |
| ≥ 1a<br>< 9a<br>n = 197 | Regur | 111<br>56%        | 51<br>46%   | 39<br>35%   | 15<br>14%    | 16<br>14%    | 22<br>20%    | 15<br>14%     | 12<br>11%    | 6<br>5%      | 8<br>7%       |
|                         | Dolor | 81<br>41%         | 23<br>28%   | 16<br>20%   | 4<br>5%      | 10<br>12%    | 16<br>20%    | 15<br>19%     | 9<br>11%     | 7<br>9%      | 4<br>5%       |
|                         | Tos   | 142<br>72%        | 53<br>37%   | 32<br>60%   | 13<br>9%     | 55<br>39%    | 55<br>39%    | 49<br>35%     | 26<br>18%    | 23<br>16%    | 28<br>20%     |
| ≥ 9a<br>n = 92          | Regur | 39<br>42%         | 24<br>62%   | 15<br>38%   | 7<br>18%     | 7<br>18%     | 8<br>21%     | 4<br>10%      | 6<br>15%     | 6<br>15%     | 4<br>10%      |
|                         | Dolor | 38<br>41%         | 16<br>42%   | 11<br>29%   | 4<br>11%     | 7<br>18%     | 9<br>24%     | 7<br>18%      | 6<br>16%     | 3<br>8%      | 2<br>5%       |
|                         | Tos   | 54<br>59%         | 19<br>35%   | 8<br>15%    | 4<br>7%      | 26<br>48%    | 24<br>44%    | 26<br>48%     | 14<br>26%    | 12<br>22%    | 6<br>11%      |

En el total de pacientes, tuvieron asociación entre síntomas y reflujo el 38,9% para la tos, el 28,9% para las regurgitaciones, el 25% para las apneas y el 24,6% para el dolor.

Por edades, los menores de un año tuvieron mayor asociación entre reflujo y síntomas para el dolor (66,7%), seguido de la tos (40%), la regurgitación (37,5%) y la apnea (25%).

En el grupo de  $\geq 1$  año  $< 9$  años, la secuencia de mayor a menor fue: tos (38,7%), regurgitación (23,4%) y dolor (22,2%).

Finalmente, en los  $\geq 9$  años también fue tos (38,9%), regurgitación (33,3%) y dolor (26,3%), pero con porcentajes de asociación más altos que en el grupo anterior.

En la tabla 17 se resumen los resultados de los distintos parámetros que definen una prueba patológica, como son: el número de reflujo patológico, la asociación de síntomas y reflujo (teniendo en cuenta que un mismo paciente puede presentar asociación para más de un síntoma) y el IR patológico. Los 2 primeros definirían una IIM patológica, mientras que el IR hablaría de pHmetría patológica. En esta tabla también se muestran los pacientes que han tenido una prueba normal.

Setenta y ocho del total de pacientes (25,24%) presentaron un número de reflujo patológico. Por edades, ninguno de nuestros 20 menores de un año tuvo un número de reflujo patológicos.

En el grupo de los pacientes  $\geq 1$  año  $< 9$  años, 46 de 197 (23,35%) cumplieron esta definición, mientras que en los  $\geq 9$  años la proporción fue mayor: 32 de 92 (34,78%). Por otra parte, 122 pacientes (39,48%) del total tuvieron asociación de síntomas y reflujo, por tener una SAP positiva o un SI y un SSI simultáneamente positivos para al menos un síntoma. Se trataba de 11 menores de un año (55%), 79 (40,1%)  $\geq 1$  año  $< 9$  años y 32 (34,78%)  $\geq 9$  años. Los pacientes que cumplían alguna de las 2 condiciones anteriores se consideraba que tenían una IIM patológica y fueron 151 (48,87%): 11 (55%)  $< 1$  año, 94 (47,71%)  $\geq 1$  año  $< 9$  años y 50 (54,35%)  $\geq 9$  años.

TABLA 16. Resumen de los parámetros de asociación de síntomas y reflujos.

| Edad                      | Síntoma       | Pacientes con ese síntoma | SI positivo | SSI positivo | SAP positivo | SI + SSI positivo | SI + SSI ó SAP positivo |
|---------------------------|---------------|---------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------------|
| Todos<br>n = 309          | Regurgitación | 166<br>53,7%              | 84<br>50,6% | 50<br>30,1%  | 32<br>19,3%  | 34<br>20,5%       | 48<br>28,9%             |
|                           | Dolor         | 122<br>39,5%              | 41<br>33,6% | 35<br>28,7%  | 24<br>19,7%  | 16<br>13,1%       | 30<br>24,6%             |
|                           | Tos           | 211<br>68,3%              | 80<br>37,9% | 115<br>54,5% | 71<br>33,6%  | 38<br>18%         | 82<br>38,9%             |
|                           | Apnea         | 4<br>1,3%                 | 0<br>0%     | 2<br>50%     | 1<br>25%     | 0<br>0%           | 1<br>25%                |
| < 1 a<br>n = 20           | Regurgitación | 16<br>80%                 | 9<br>56,2%  | 5<br>31,2%   | 6<br>37,5%   | 2<br>12,55        | 6<br>37,5%              |
|                           | Dolor         | 3<br>15%                  | 2<br>66,7%  | 2<br>66,7%   | 2<br>66,7%   | 1<br>33,3%        | 2<br>66,7%              |
|                           | Tos           | 15<br>75%                 | 7<br>46,7%  | 9<br>60%     | 5<br>33,3%   | 2<br>13,3%        | 6<br>40%                |
|                           | Apnea         | 4<br>20%                  | 0<br>0%     | 2<br>50%     | 1<br>25%     | 0<br>0%           | 1<br>25%                |
| ≥ 1 a<br>< 9 a<br>n = 197 | Regurgitación | 111<br>56,3%              | 51<br>45,9% | 31<br>27,9%  | 17<br>15,3%  | 19<br>17,1%       | 26<br>23,4%             |
|                           | Dolor         | 81<br>41,1%               | 23<br>28,4% | 23<br>28,4%  | 14<br>17,3%  | 7<br>8,6%         | 18<br>22,2%             |
|                           | Tos           | 142<br>72,1%              | 53<br>37,3% | 73<br>51,4%  | 47<br>33,1%  | 25<br>17,6%       | 55<br>38,7%             |
| ≥ 9 a<br>n = 92           | Regurgitación | 39<br>42,4%               | 24<br>61,5% | 12<br>30,7%  | 10<br>25,6%  | 10<br>25,6%       | 13<br>33,3%             |
|                           | Dolor         | 38<br>41,3%               | 16<br>42,1% | 10<br>26,3%  | 8<br>21,1%   | 8<br>21,1%        | 10<br>26,3%             |
|                           | Tos           | 54<br>58,7%               | 20<br>37%   | 33<br>61,1%  | 19<br>35,2%  | 11<br>20,4%       | 21<br>38,9%             |

Hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de edad para el número de reflujos ( $p = 0,03$ ), que fue patológico con más frecuencia cuanto mayor era la edad del grupo etario. Por el contrario, no hubo significación estadística para la asociación entre síntomas y reflujos ( $p = 0,23$ ), ni para la IIM patológica ( $p = 0,47$ ).

TABLA 17. Resumen de los resultados de la IIM-pHmetría.

|   | Todos<br>n = 309 | < 1 año<br>n = 20 | ≥ 1 año<br>< 9 años<br>n = 197 | ≥ 9 años<br>n = 92 |
|---|------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|
| Nº reflujos patológico  | 78<br>(25,24%)   | 0<br>(0%)         | 46<br>(23,35%)                 | 32<br>(34,78%)     |
| SI + SSI ó SAP posit. =<br>asociación síntomas-<br>reflujos (S-R) | 122<br>(39,48%)  | 11<br>(55%)       | 79<br>(40,1%)                  | 32<br>(34,78%)     |
| Nº reflujos patológico o<br>asociación S-R =<br>IIM patológica    | 151<br>(48,87%)  | 11<br>(55%)       | 94<br>(47,71%)                 | 50<br>(54,35%)     |
| Nº reflujos patológico y<br>asociación S-R                        | 56<br>(18,12%)   | 11<br>(55%)       | 31<br>(15,74%)                 | 14<br>(15,22%)     |
| IR patológico   | 86<br>(27,83%)   | 2<br>(10%)        | 50<br>(25,38%)                 | 34<br>(36,96%)     |
| IR e IIM patológicos  | 57<br>(18,44%)   | 1<br>(50%)        | 33<br>(16,75%)                 | 23<br>(25%)        |
| IR o IIM patológicos =<br>IIM-pHmetría patológica                 | 182<br>(58,9%)   | 12<br>(60%)       | 112<br>(56,85%)                | 58<br>(63,04%)     |
| IIM-pHmetría normal   | 127<br>(41,1%)   | 8<br>(40%)        | 85<br>(43,15%)                 | 34<br>(36,96%)     |

Hay un grupo de pacientes que no tienen asociación entre síntomas y reflujos, ni número de reflujos patológico, pero sí un IR patológico, que también deben formar parte de lo que se considera una prueba patológica. Entre éstos hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,023$ ) porque el IR fue positivo menos frecuentemente en los menores de un año.

Por grupos sintomáticos no se encontró diferencia significativa para el IR patológico ( $p = 0,1369$ ), la asociación de síntomas y reflujos ( $p=0,6104$ ), el número de reflujos ( $p = 0,7655$ ) ni la IIM patológica ( $p = 0,5595$ ).

Sumándolos todos, obtenemos la cifra total de pacientes con una IIM-pHmetría patológica, que son 182 (58,9%): 12 (60%) < 1 año, 112 (56,85%)  $\geq$  1 año < 9 años y 58 (63,04%)  $\geq$  9 años, no objetivándose diferencias entre las distintas edades ( $p = 0,60$ ).

Por tanto, el resto de los pacientes serían los que tendrían una IIM-pHmetría normal, que supusieron el 41,1% del total, con 8 (40%) lactantes, 85 (43,15%)  $\geq$  1 año < 9 años y 34 (36,96%)  $\geq$  9 años. Tampoco en este caso la diferencia fue significativa ( $p = 0,60$ ).

Dentro de estas pruebas normales, quisimos averiguar la Unidad de procedencia de los pacientes, y así encontramos que 64 pacientes (50,4%) procedían de Neumología Pediátrica, 56 (44,09%) de Gastroenterología Pediátrica, 4 (3,15%) de Hospitalización y 3 (2,36%) de ORL.

Por grupos de edad, sólo destacar que 3 de los 8 menores de un año (37,5%) con una IIM-pHmetría normal, procedían de Hospitalización, otros 3 (37,5%) de Neumología Pediátrica, uno (12,5%) de ORL y otro más (12,5%) de Gastroenterología Pediátrica.

Por último, calculamos el porcentaje de pruebas normales que ostentaba cada una de las Unidades respecto al total de pacientes que habían derivado para realizarse una IIM-pHmetría. De este modo, 4 de las 8 pruebas (50%) solicitadas desde Hospitalización fueron normales, al igual que 64/144 (44,44%) de Neumología Pediátrica, 56/147 (38,1%) de Gastroenterología Pediátrica y 3/10 (30%) de ORL.

### 5.3. RESULTADOS DE LA ENDOSCOPIA Y BIOPSIA ESOFÁGICA.

#### 5.3.1. ENDOSCOPIA Y BIOPSIA ESOFÁGICA.

Se realizó endoscopia digestiva alta a 40 pacientes (12,94% del total): 26 niños (65%) y 14 niñas (35%).

En 20 endoscopias (50%) no se objetivó patología y en otras 20 (50%) sí hubo hallazgos.

Entre estas últimas 20 hubo: 2 endoscopias con signos sugestivos de esofagitis eosinofílica (5%), otra con úlceras no sugestivas de esofagitis por reflujo (2,5%) y 17 esofagitis por reflujo (42,5%), de las cuales 8 eran grado A (20%), 8 grado B (20%) y una grado C (2,5%), según la clasificación de Los Ángeles (tabla 11).

A todos los pacientes se les tomó un mínimo de 4 biopsias en el tercio esofágico inferior, por encima de la línea Z, y también en otras localizaciones cuando se objetivaron lesiones en otras partes del esófago o cuando se sospechó una patología distinta a la esofagitis por reflujo. Veintitrés biopsias fueron descritas como normales (57,5%), 2 esofagitis eosinofílicas (5%), una enfermedad de Crohn (2,5%) y 14 esofagitis por reflujo (35%), 13 de ellas con esofagitis leve y una con esofagitis moderada-grave. Los resultados de las endoscopias y de las biopsias se recogen en la tabla 18.

Dividiendo por edades, en menores de un año sólo se realizó EDA a un lactante masculino (2,5% de las endoscopias) de 10 meses con clínica de apneas, sibilancias y neumonía recurrente, siendo finalmente normal tanto la endoscopia, como la histología.

En el grupo de  $\geq 1$  año  $< 9$  años se hizo a 20 (50% de las endoscopias), de las cuales 11 (55%) fueron sin hallazgos, 7 (35%) fueron esofagitis por reflujo (3 grado A y 4 grado B), una con signos típicos de esofagitis eosinofílica (5%) y otra con úlceras en los tercios medio e inferior del esófago, no sugestivas de esofagitis por RGE (5%).

Los signos de esofagitis eosinofílica que se objetivaron en ese paciente fueron exudados blanquecinos y surcos longitudinales en la mucosa, confirmándose luego histológicamente la presencia de más de 15 eosinófilos por campo de gran aumento (CGA). En el paciente con úlceras no sugestivas de esofagitis por RGE, se hallaron úlceras en otras localizaciones como estómago, duodeno, íleon y colon y su diagnóstico histológico final fue de enfermedad de Crohn. Seis de las 7 esofagitis por reflujo endoscópicas se confirmaron en la histología como esofagitis por reflujo leve. Sólo en una de las de grado A la histología fue normal. En las 11 endoscopias sin hallazgos, tampoco se encontró nada a nivel microscópico. Sin embargo, en una de ellas también se tomaron biopsias en el antro gástrico, que presentaba una mucosa nodular, y en el bulbo duodenal, que tenía una mucosa eritematosa. La histología mostró gastritis antral y duodenitis, con presencia de estructuras baciliformes compatibles con *H. pylori*, con test de la ureasa positivo.

Por último, se realizó a 19 pacientes (47,5%)  $\geq 9$  años, de las que 8 (42,1%) fueron normales y en las otras 11 (57,89%) se evidenciaron 10 esofagitis por RGE y una esofagitis eosinofílica. En la esofagitis eosinofílica se objetivaron numerosos exudados blanquecinos y algunos surcos longitudinales mucosos, confirmándose luego dicha entidad en la histología. De las esofagitis por reflujo hubo 5 grado A, 4 grado B y una grado C. De las 5 grado A, 3 se correspondieron con esofagitis por reflujo leve en la histología y en 2 el análisis microscópico no encontró ningún hallazgo relevante. Todas las grado B se correspondieron con esofagitis leve en la histología y la grado C con esofagitis moderada-grave. En las 8 endoscopias normales, la histología también fue normal.

El test de Chi cuadrado no muestra diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,54$ ) entre los 2 grupos de niños mayores de un año. Los lactantes no son comparables con los demás porque sólo se le realizó endoscopia a un paciente.

TABLA 18. Resultados de la endoscopia y la biopsia esofágica.

| EDAD                       | ENDOSCOPIA  | BIOPSIA DE ESÓFAGO   |
|----------------------------|---|--|
| < 1 año n = 1              | Normal : 1  | Normal: 1  |
| ≥ 1 año < 9 años<br>n = 20 | Normal: 11  | -Normal: 11, pero en un paciente gastritis y duodenitis por H. pylori    |
|                            | Esofagitis por RGE -Grado A: 3<br>(7)<br>-Grado B: 4  | -Normal: 1<br>-Esofagitis por RGE leve: 2<br>-Esofagitis por RGE leve: 4 |
|                            | Exudados blanquecinos y surcos longitudinales: 1      | -Esofagitis eosinofílica: 1  |
|                            | Úlceras en tercio medio y distal: 1                   | -Enfermedad de Crohn: 1  |
| ≥ 9 años<br>n = 19         | Normal: 8   | -Normal: 8   |
|                            | -Grado A: 5   | -Normal: 2<br>-Esofagitis por RGE leve: 3                                |
|                            | Esofagitis por RGE (10)<br>-Grado B: 4<br>-Grado C: 1 | -Esofagitis por RGE leve: 4<br>-Esofagitis por RGE moderada-grave: 1     |
|                            | Exudados blanquecinos y surcos longitudinales: 1      | -Esofagitis eosinofílica: 1  |

Por grupos sintomáticos sí hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0000$ ), ya que se realizó un número más elevado de endoscopias a los pacientes con síntomas típicos (al 30%), comparado con los pacientes con síntomas atípicos (3,17%) o mixtos (11,65%).

Además, las biopsias fueron patológicas con más frecuencia en el grupo con síntomas típicos (54,16%), frente a los atípicos (0%) y los mixtos (33,33%), teniendo este hecho también significación estadística ( $p = 0,0000$ ).

Destacar que 9 de los 40 pacientes que se realizaron una EDA (22,5%) acabaron evolutivamente realizándose una cirugía antirreflujo. Entre estos pacientes había 4 endoscopias sin hallazgos y 5 esofagitis por reflujo (3 grado A, una grado B y una grado C), todas con confirmación histológica, salvo una esofagitis grado A que fue normal.

Quisimos averiguar en cada paciente si el resultado de la endoscopia guardaba relación con el de la IIM-pHmetría. Para ello, establecimos que había coincidencia cuando ambos resultados eran normales, cuando en la endoscopia se objetivaban signos de esofagitis por reflujo y la IIM-pHmetría era patológica, y cuando en la endoscopia se hallaban signos de otras patologías distintas a la ERGE y la IIM-pHmetría era normal. Siguiendo estas premisas, hubo coincidencia entre ambas pruebas en 23 de los 40 pacientes que se realizaron EDA (57,5%). Por edades, coincidieron en 1/1 (100%) de los menores de un año, en 9/20 (45%) de los  $\geq 1$  año  $< 9$  años y en 13/19 (68,42%) de los  $\geq 9$  años (tabla 19).

De las 17 esofagitis por reflujo, 15 tuvieron una IIM-pHmetría patológica (88,24%). Destacar que los pacientes del grupo de  $\geq 9$  años en que los hallazgos endoscópicos de esofagitis por reflujo coincidieron con una IIM-pHmetría patológica, 8 de los 10 casos tuvieron un IR patológico, mientras que en el grupo de los  $\geq 1$  año  $< 9$  años esto sólo ocurrió en 3 de 7, teniendo el IR positivo el 64,71% del total de pacientes con esofagitis por reflujo. También señalar que los 2 pacientes con esofagitis eosinofílica y el de enfermedad de Crohn, mostraron IIM-pHmetrías patológicas.

TABLA 19. Coincidencia entre el resultado de la endoscopia y de la IIM-pHmetría.

| Edad                          | Endoscopia                                    | IIM-pHmetría patológica |    | Coincidencia          |
|-------------------------------|---|-------------------------|----|-----------------------|
|                               |   | Sí                      | No |                       |
| < 1 año<br>n = 1              | Normal: 1                                     | 0                       | 1  | 1/1<br>(100%)         |
| ≥ 1 año<br>< 9 años<br>n = 20 | Esofagitis por RGE:<br>7                      | 6                       | 1  | 9/20<br><br>(45%)     |
|                               | Normal: 11                                    | 8                       | 3  |                       |
|                               | Otros hallazgos: 2<br>(Esofagitis Eo y Crohn) | 2                       | 0  |                       |
| ≥ 9 años<br>n = 19            | Esofagitis por RGE:<br>10                     | 9                       | 1  | 13/19<br><br>(68,42%) |
|                               | Normal: 8                                     | 4                       | 4  |                       |
|                               | Otros hallazgos: 1<br>(Esofagitis Eo)         | 1                       | 0  |                       |

### 5.3.2. MEDICIÓN DE LA LÍNEA BASAL DE IMPEDANCIA.

Se realizó el cálculo de la línea basal de impedancia en los 40 pacientes a los que se les había realizado una endoscopia digestiva alta. Se excluyeron 3 registros por anomalías en el trazado.

Por tanto, finalmente se analizaron 37 pacientes, 24 niños (64,86%) y 13 niñas (35,14%), con una edad media de  $8,07 \pm 3,75$  años y un rango desde los 10 meses a los 14,33 años.

Los pacientes se dividieron en diferentes grupos según el resultado de la endoscopia: normal (22), esofagitis por reflujo (11), esofagitis eosinofílica (2), esofagitis por enfermedad de Crohn (1) e infección por *H. pylori*.

Los pacientes con esofagitis por reflujo mostraron una media de valores de línea basal de impedancia en los canales proximales (1.857,93 [809,8-2.306,7]  $\Omega$ ) y distales (1.754,41 [611,7-2.645,7]  $\Omega$ ) menor que la de los pacientes con histología normal, con medias de 2.664,36 [1.904,1-3.934,8]  $\Omega$  y 2.587,16 [1.215,1-3.759,5]  $\Omega$ , respectivamente.

Aún más bajos fueron los registros de los pacientes con esofagitis eosinofílica, con una media en los canales proximales de 1.573,22 [1.348,6-1.885,3]  $\Omega$  y distales de 969,95 [687-1.339,5]  $\Omega$ .

En el paciente con enfermedad de Crohn esofágica se objetivó una línea basal igualmente disminuía, tanto en los canales proximales, 1.913,6 [1.578,4-2.248,8]  $\Omega$ ; como en los distales, 1.437 [1.236,3-1.637,7]  $\Omega$ .

Curiosamente, sólo un paciente con histología esofágica normal presentó valores de la línea basal de impedancia bajos y coincidió con un diagnóstico de gastritis y duodenitis por *H. pylori*. En este caso la media de los valores proximales fue de 1.621,9 [1.597,4-1.646,4]  $\Omega$  y la de los distales de 1.356,55 [1.276,1-1.437]  $\Omega$ .

Debido al pequeño tamaño muestral de los pacientes con esofagitis por reflujo (11) y de los que tenían histología normal (22), al realizar el test de comparación de ambos grupos no se puede hacer inferencia que asume normalidad, por lo que el resultado no es estadísticamente válido.

No obstante, nuestros resultados parecen apuntar a que efectivamente la línea basal de impedancia es menor en los pacientes con esofagitis, independientemente de cuál sea la causa de la misma (esofagitis por reflujo, esofagitis eosinofílica o enfermedad de Crohn). De esta manera, se podría seleccionar a los pacientes con registros de línea basal de impedancia bajos para ser candidatos a la realización de una endoscopia digestiva alta con biopsias de esófago, en busca de esofagitis.

En la tabla 20 se muestran los resultados del cálculo de la línea basal de impedancia en los diferentes grupos.

TABLA 20. Media y rango de la línea basal de impedancia.

| <b>Grupo</b>                                     | <b>Canales proximales</b>              | <b>Canales medios</b>                 | <b>Canales distales</b>                |
|--|--|---------------------------------------|--|
| <b>Normal</b><br>(n = 22)                        | <b>2.664,36 Ω</b><br>1.904,1-3.934,8 Ω | <b>2.852,53 Ω</b><br>2.086,9-4.534 Ω  | <b>2.587,16 Ω</b><br>1.215,1-3.759,5 Ω |
| <b>Esofagitis por RGE</b><br>(n = 11)            | <b>1.857,93 Ω</b><br>809,8-2.306,7 Ω   | <b>1.975,42 Ω</b><br>814,4-3.006,1 Ω  | <b>1.754,41 Ω</b><br>611,7-2.645,7 Ω   |
| <b>Esofagitis eosinofílica</b><br>(n = 2)        | <b>1.573,22 Ω</b><br>1.348,6-1.885,3 Ω | <b>1.175,62 Ω</b><br>835,8-1.412,9 Ω  | <b>969,95 Ω</b><br>687-1.339,5 Ω       |
| <b>Esofagitis por enf. de Crohn</b><br>(n = 1)   | <b>1.913,6 Ω</b><br>1.578,4-2.248,8 Ω  | <b>2.495,6 Ω</b><br>2.239,7-2.751,5 Ω | <b>1.437 Ω</b><br>1.236,3-1.637,7 Ω    |
| <b>Infección por <i>H. pylori</i></b><br>(n = 1) | <b>1.621,9 Ω</b><br>1.597,4-1.646,4 Ω  | <b>1.501,1 Ω</b><br>1.458,1-1.544,1 Ω | <b>1.356,55 Ω</b><br>1.276,1-1.437 Ω   |

#### 5.4. RESULTADOS DE LA LARINGOSCOPIA.

De los 35 pacientes (11,33% del total), 17 niños (48,57%) y 18 niñas (51,43%), que se realizaron una rinofibrolaringoscopia, en 20 se objetivó algún signo sugestivo de RGE (57,14%), en 11 la prueba fue normal (31,43%) y en 4 (11,43%) se encontraron otros hallazgos.

Entre los pacientes con laringoscopia con signos de ERGE, 10 presentaban laringitis (50%), 5 disfonía (25%), 2 (10%) laringitis más disfonía, 2 (10%) estridor y uno (5%) OMA recurrente.

De los pacientes con laringoscopia normal, 9 (81,82%) presentaban laringitis recurrente, uno (9,09%) tos crónica y el último (9,09%) era un lactante con ALTE, sibilancias y neumonías recurrentes.

De los 4 pacientes con otros hallazgos, 3 de ellos presentaban disfonía y, uno de ellos, disfonía y laringitis recurrente.

En cuanto a los hallazgos en estos pacientes, en 3 se encontraron nódulos en las cuerdas vocales y en otro se objetivaron micronódulos e insuficiencia subglótica posterior.

De los 10 pacientes que presentaron disfonía, en el 100% se encontró algún hallazgo en la laringoscopia, bien ERGE (60%), bien otros hallazgos (40%) como nódulos en la cuerdas vocales o insuficiencia glótica posterior.

Sólo 2 de los pacientes fueron menores de un año (5,71%). Se trataba de un lactante de 6 meses con sibilancias, ALTE y neumonías recurrentes, con laringoscopia normal, y de una lactante de 10 meses con estridor, apneas, regurgitaciones y vómitos, en la que se objetivó eritema de aritenoides como signo de ERGE.

Veinticuatro pacientes eran  $\geq 1$  año  $< 9$  años (68,57%): 13 niños (54,17%) y 11 niñas (45,83%). Los síntomas que llevaron a la realización de la laringoscopia fueron: laringitis recurrente en 14 pacientes (58,33%), disfonía en 4 (16,67%), la combinación de laringitis y disfonía en 3 (12,5%), estridor en uno (4,17%), tos crónica en uno (4,17%) y OMA recurrente uno (4,17%). En 13 (54,17%) la laringoscopia objetivó signos de ERGE como el eritema aritenoides en 7 (53,85%) ó el edema de pliegues vocales en 6 (46,15%). En 8 (33,33%) la prueba fue normal y en 3 (12,5%) se objetivaron otros hallazgos: en 2 fueron nódulos en las cuerdas vocales y, en uno, micronódulos e insuficiencia glótica posterior.

De los 9 pacientes  $\geq 9$  años (25,71%), hubo 6 niñas (66,67%) y 3 niños (33,33%), siendo los síntomas que indicaron la realización de la prueba laringitis recurrente en 5 de ellos (55,56%) y disfonía en 4 (44,44%). En la laringoscopia se objetivaron signos de ERGE en 6 pacientes (66,67%), 5 con eritema de aritenoides y uno con edema de los pliegues vocales. Fue normal en 2 pacientes (22,22%), los cuales ambos presentaban laringitis recurrente, asma y tos crónica. Por último, en un paciente con disfonía (11,11%), se encontró un nódulo en una cuerda vocal.

Una vez más, no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,81$ ) entre los 2 grupos de niños mayores, quedando excluidos de la comparación los lactantes por haberse realizado laringoscopia sólo a 2 pacientes de dicha edad.

Una vez conocidos los resultados de la laringoscopia, los comparamos con los de la IIM-pHmetría para ver la coincidencia entre ambas pruebas. Decidimos que había coincidencia cuando ambos resultados eran normales, cuando en la laringoscopia se encontraba algún signo de ERGE y la IIM-pHmetría era patológica, y cuando en la laringoscopia se objetivaban signos de otras patologías distintas a la ERGE y la IIM-pHmetría era normal. En base a esto, hubo coincidencia entre ambas pruebas en 22 de los 35 pacientes que se realizaron laringoscopia (62,86%). Por edades, coincidieron en el 100% de los menores de un año, en el 62,5% de los  $\geq 1$  año  $< 9$  años y en el 55,56% de los  $\geq 9$  años.

En la tabla 21 se resumen todos los resultados de las laringoscopias.

TABLA 21. Resultados de la laringoscopia.

| Edad                       | Síntomas                | Laringoscopia                        |
|----------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| < 1 año<br>n = 2           | Estridor, apneas        | ERGE (1) Eritema aritenoides (1)     |
|                            | ALTE,sibil., neumonías  | Normal (1)                           |
| ≥ 1 año < 9 años<br>n = 24 | Laringitis (14)         | ERGE (13) Eritema aritenoides (7)    |
|                            | Disfonía (4)            | Edema pliegues vocales (6)           |
|                            | Laringitis+disfonía (3) | Normal (8)                           |
|                            | Estridor (1)            | Otros (3)Nódulos cuerdas vocales (2) |
|                            | Tos crónica (1),OMA (1) | Insuf. glótica post. (1)             |
| ≥ 9 años<br>n = 9          | Laringitis (5)          | ERGE (6) Eritema aritenoides (5)     |
|                            | Disfonía (4)            | Edema pliegues vocales (1)           |
|                            |                         | Normal (2)                           |
|                            |                         | Otros (1) Nódulo cuerda vocal        |

Si tenemos en cuenta sólo a los pacientes que presentaban signos de ERGE en la laringoscopia, 13/20 (65%) tenían una IIM-pHmetría patológica, siendo esta proporción ligeramente mayor en los ≥ 9 años (66,67%) que en los ≥ 1 año < 9 años (61,54%). Un 40% (8/20) sólo se hubieran podido diagnosticar por IIM-pHmetría (por tener asociación a síntomas o número de reflujos patológico sin IR patológico) y sólo el 20% tuvo un IR elevado.

En la tabla 22 se detallan estos resultados.

TABLA 22. Coincidencia entre el resultado de la laringoscopia y de la IIM-pHmetría.

| Edad                          | Laringoscopia      | IIM-pHmetría patológica |    | Coincidencia     |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------|----|------------------|
|                               |                    | Sí                      | No |                  |
| < 1 año<br>n = 2              | ERGE: 1            | 1                       | 0  | 2/2<br>(100%)    |
|                               | Normal: 1          | 0                       | 1  |                  |
| ≥ 1 año<br>< 9 años<br>n = 24 | ERGE: 13           | 8                       | 5  | 15/24<br>(62,5%) |
|                               | Normal: 8          | 3                       | 5  |                  |
|                               | Otros hallazgos: 3 | 1                       | 2  |                  |
| ≥ 9 años<br>n = 9             | ERGE: 6            | 4                       | 2  | 5/9<br>(55,56%)  |
|                               | Normal: 2          | 2                       | 0  |                  |
|                               | Otros hallazgos: 1 | 0                       | 1  |                  |

#### 5.5. RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.

De los 308 pacientes en los que constaba el tratamiento que tenían antes de realizarse la IIM-pHmetría, 122 (39,61%) no tomaban ningún fármaco para la ERGE, 133 (43,18%) tomaban omeprazol, 28 (9,09%) esomeprazol, 8 (2,6%) ranitidina, 2 (0,65%) almagato, uno (0,32%) domperidona, 13 (4,22%) tomaban 2 fármacos y uno (0,32%) más de 2 fármacos.

Entre los 13 pacientes que tomaban 2 medicamentos, la combinación más frecuente con diferencia fue omeprazol más domperidona (11 pacientes), un paciente tomaba omeprazol con ranitidina y, el último, pantoprazol con almagato. El único paciente que se trataba con más de 2 fármacos, tomaba omeprazol, ranitidina, domperidona y sucralfato.

Tras la realización de la IIM-pHmetría, se inició tratamiento a 44 pacientes (14,29%), se suspendió el tratamiento que tenían previamente a 22 (7,15%), se le modificó a 151 (49,03%) y se mantuvo el mismo a 88 (28,57%). Es decir, que se actuó sobre el tratamiento de un total de 217 pacientes, que supone un 70,45%. De los 22 pacientes (7,15%) a los que se les realizó cirugía antirreflujo, 3 de ellos no tomaban tratamiento antes de la prueba (0,97%).

Una vez hecha la IIM-pHmetría, pacientes que no tomaban ningún fármaco bajaron a 95 (30,84%), los que tomaban omeprazol a 131 (42,53%), a 6 (1,95%) los tratados con ranitidina, al igual que los que tenían biterapia y ninguno se trató con más de 2 medicamentos. Por el contrario, aumentaron los tratados con esomeprazol a 40 (12,99%), a 6 (1,95%) los de sucralfato y a 2 (0,65%) los de domperidona. Hay que señalar también que 22 pacientes (7,14%) se sometieron a cirugía antirreflujo.

En la tabla 23 se muestran los pacientes que estaban bajo cada tratamiento antes y después de la IIM-pHmetría.

TABLA 23. Tratamiento antes y después de la IIM-pHmetría.

|                         | Tratamiento previo | Tratamiento posterior |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|
| <b>Ninguno</b>          | 122 (39,61%)       | 95 (30,84%)           |
| <b>Omeprazol</b>        | 133 (43,18%)       | 131 (42,53%)          |
| <b>Esomeprazol</b>      | 28 (9,09%)         | 40 (12,99%)           |
| <b>Ranitidina</b>       | 8 (2,6%)           | 6 (1,95%)             |
| <b>Almagato</b>         | 2 (0,65%)          | 0                     |
| <b>Domperidona</b>      | 1 (0,32%)          | 2 (0,65%)             |
| <b>Sucralfato</b>       | 0                  | 6 (1,95%)             |
| <b>Biterapia</b>        | 13 (4,22%)         | 6 (1,95%)             |
| <b>Politerapia</b>      | 1 (0,32%)          | 0                     |
| <b>Cirugía anti-RGE</b> | 0                  | 22 (7,14%)            |

De los 122 pacientes que no tomaban medicación anti-RGE antes de la IIM-pHmetría, tras la prueba siguieron sin tratamiento 71 (58,2%), pasaron a tomar omeprazol 41 (33,61%), domperidona 2 (1,64%), sucralfato 2 (1,64%), esomeprazol 1 (0,82%), ranitidina 1 (0,82%), biterapia con omeprazol y domperidona 1 (0,82%) y se sometieron a cirugía anti-RGE 3 (2,46%). Resumiendo, iniciaron tratamiento 51 pacientes, que suponen el 16,56% del total de pacientes.

Contabilizamos los pacientes que tenían una IIM-pHmetría normal y, sin embargo, estaban tomando algún tipo de medicación anti-RGE antes de dicha prueba. Sorprendentemente, el 100% (8/8) de los menores de un año con resultado normal tomaban tratamiento antes de la prueba, así como el 49,41% (42/85) de los  $\geq 1$  año  $< 9$  años y en el 52,94% (18/34) de los  $\geq 9$  años. En el total de pacientes, hubo 127 IIM-pHmetrías normales y 68 pacientes estaban en tratamiento previamente, lo que supone un 53,54%.

Destacar que aunque el omeprazol fue el fármaco más utilizado en todas las edades con diferencia, la mitad de los menores de un año lo tomaban combinado con domperidona.

Por otra parte, el esomeprazol supuso el 16,67% de los tratamientos en niños de uno o más años.

En la tabla 24 se muestran los distintos tratamientos que tomaban los pacientes con IIM-pHmetría normal por grupos de edad.

TABLA 24. Pacientes con IIM-pHmetría normal con tratamiento previo.

| Edad                | IIM-pHmetría normal | IIM-pHmetría normal con tratamiento previo | Tratamiento                  |
|---------------------|---------------------|--|------------------------------|
| < 1 año             | 8                   | 8/8<br>(100%)                              | Omeprazol: 37,5%             |
|                     |                     |  | Omeprazol+domperidona: 50%   |
|                     |                     |  | Domperidona: 12,5%           |
| ≥ 1 año<br>< 9 años | 85                  | 42/85<br>(49,41%)                          | Omeprazol: 73,81%            |
|                     |                     |  | Omeprazol+domperidona: 7,14% |
|                     |                     |  | Esomeprazol: 16,67%          |
|                     |                     |  | Ranitidina: 2,38%            |
| ≥ 9 años            | 34                  | 18/34<br>(52,94%)                          | Omeprazol: 14 (77,78%)       |
|                     |                     |  | Esomeprazol: 3 (16,67%)      |
|                     |                     |  | Politerapia: 1 (5,55%)       |

## 5.6. RESULTADOS DEL ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD

Una vez calculados los costes de la pHmetría y de la IIM-pHmetría, hallamos el coste incremental que supone el uso de la técnica más cara (en este caso la IIM-pHmetría) por cada prueba realizada, como habíamos ya mostrado en la tabla 12. El resultado fue que hacer una IIM-pHmetría es 103,66 € más caro que una pHmetría.

Por otro lado, como primera medida de efectividad queríamos valorar el número de casos adicionales detectados con IIM-pHmetría, que no hubieran sido detectados con la pHmetría. La manera más exacta de hacer este cálculo hubiera sido realizar a los mismos pacientes ambas pruebas y ver cuántos pacientes de más detecta la IIM-pHmetría. Pero como esto no es ético y mucho

menos tratándose de niños, dedujimos estos pacientes a partir de los resultados que obtuvimos con la IIM-pHmetría. Estos pacientes deben presentar una IIM patológica (nº de reflujos patológico y/o asociación de síntomas y reflujos), pero sin tener una pHmetría patológica (IR normal y no tener asociación de síntomas y reflujos ácidos). Para ello deben cumplir alguna de las siguientes condiciones:

- Nº de reflujos > 100 en menores de un año, siendo los reflujos ácidos < 101 o nº de reflujos > 70 en  $\geq 1$  año, siendo los reflujos ácidos < 71.
- Asociación de síntomas y reflujos no ácidos (SI + SSI positivos o SAP positiva para reflujos no ácidos), sin que haya asociación de síntomas y reflujos ácidos (SI + SSI positivos o SAP positiva para reflujos ácidos).

Cuarenta y uno de nuestros pacientes cumplieron alguna de estas premisas, lo que supone que un 13,26% del total de pacientes no hubieran sido diagnosticados con la pHmetría convencional. Estos pacientes constituyen la efectividad incremental de la IIM-pHmetría frente a la pHmetría.

Por grupos de edad se trataba de 4 menores de un año (9,76%), 26 de  $\geq 1$  año < 9 años (63,41%) y 11 de  $\geq 9$  años (26,83%). Comparándolos con el total de pacientes vemos que el grupo de  $\geq 1$  año < 9 años guarda la misma proporción de pacientes (63,41% frente al 63,76% del total) mientras que los menores de un año aumentan (9,76% frente al 6,47%) y los de  $\geq 9$  años disminuyen (26,83% frente al 29,77%). Este hecho hace que la edad media de este grupo sea más baja,  $5,95 \pm 3,81$  años, con rango desde los 3 meses a los 14,9 años; frente al  $6,8 \pm 3,7$  años y rango desde los 1,5 meses a los 14,9 años de los 309 pacientes.

Por otra parte, esos 4 menores de un año suponen la no desdeñable cifra del 20% (4/20) de todos los pacientes de menos de un año. Esa cantidad baja a un 13,2% (26/197) en el grupo de  $\geq 1$  año < 9 años y a un 11,96%, en los de  $\geq 9$  años.

En cuanto a la distribución por sexos, eran 21 niños (51,22%) y 20 niñas (48,78%) quedando muy igualados ambos sexos. Con ello se observa un aumento de la proporción de niñas respecto al total de pacientes, en el que había un 57,93% de niños y un 42,07% de niñas.

Dividiendo a los pacientes de este grupo por síntomas, nos encontramos con 8 pacientes con síntomas típicos (19,51%), 17 con atípicos (41,46%) y 16 con mixtos (39,03%). Por tanto, respecto al total de pacientes, aumentan los síntomas mixtos (39,03% frente a 33,33%) y disminuyen los típicos (19,51% frente a 25,89%).

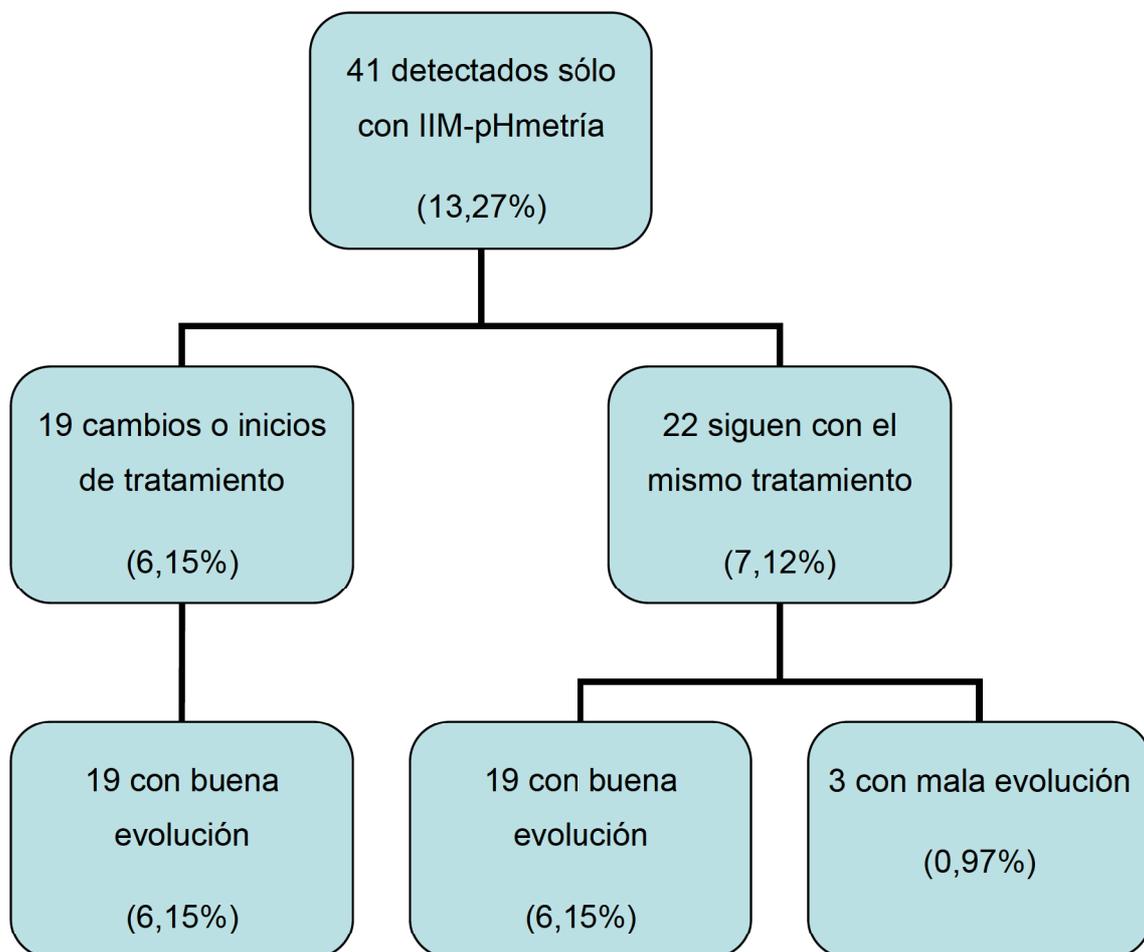
Como los pacientes con síntomas mixtos conforman un grupo muy heterogéneo y poco preciso, quisimos saber qué síntomas o signos fueron los determinantes para decidir solicitarles un estudio de IIM-pHmetría. De esta forma, de los 16 pacientes que formaban este grupo, 12 de ellos (75%) presentaron síntomas atípicos que fueron determinantes para indicarles esta prueba (6 con asma de mal control, 3 con apneas, 2 con laringitis de repetición y uno con disfonía crónica). En los 4 restantes (25%) esta decisión se tomó en base a sus síntomas típicos (2 pirosis y 2 epigastralgias).

Si en base a lo anteriormente descrito, eliminamos el ambiguo grupo de síntomas mixtos y pasamos a estos pacientes al grupo de síntomas típicos o al de atípicos, finalmente habría 12 pacientes con síntomas típicos (29,27%) y 29 con síntomas atípicos (70,73%). Por tanto, entre los pacientes que sólo se hubieran diagnosticado mediante una IIM-pHmetría predominan claramente aquellos con síntomas atípicos.

Analizando los motivos por los que la IIM-pHmetría fue patológica en estos 41 pacientes: 12 de ellos (29,27%) tenían un número de reflujos patológico, 24 (58,54%) presentaban asociación de síntomas y reflujos no ácidos (sin tener asociación con reflujos ácidos) y 5 (12,19%) cumplían ambos requisitos a la vez.

Como segunda medida de efectividad queríamos conocer sobre cuántos de esos pacientes adicionales diagnosticados se intervino (en nuestro caso, sobre su tratamiento) y esto se tradujo en una evolución satisfactoria. De los 41 pacientes adicionales detectados, a 19 (6,15% del total) se les inició, modificó o suspendió el tratamiento, evolucionando todos ellos favorablemente, tal y como se muestra en la figura 15.

FIGURA 15. Efectividad incremental de la IIM-pHmetría respecto a la pHmetría.



Siete de estos pacientes no tenían tratamiento y tras la prueba se les indicó uno: 5 empezaron a tomar omeprazol, uno sucralfato y, el último, domperidona. A 4 pacientes se les cambió de tratamiento: uno pasó de omeprazol a esomeprazol, otro de omeprazol a ranitidina (porque se tomaba mejor esta última) y dos pasaron a sucralfato, de tomar omeprazol uno y omeprazol con domperidona el otro. También hubo 3 aumentos de dosis en el tratamiento que ya tomaban, que en todos los casos fue omeprazol. Por último, debido al resultado de la IIM-pHmetría se decidió realizar cirugía anti-RGE a 2 pacientes: una lactante de 3 meses con apneas, crisis de cianosis, tos y regurgitaciones, en la que se demostró asociación de los reflujos no ácidos con la tos; y un paciente de 12 años y 5 meses con un síndrome de Coffin-Lawry, con clínica de vómitos y regurgitaciones persistentes, a pesar de tratamiento con IBP a dosis máximas, en el que se demostró un número de reflujos patológico a expensas de los reflujos no ácidos (117 reflujos, siendo 6 ácidos y 111 no ácidos).

El periodo medio de seguimiento de estos pacientes fue de  $23,63 \pm 17,97$  meses, con un rango desde los 6 a los 61 meses (5 años y un mes). Se consideró que todos tuvieron una buena evolución porque 9 de ellos permanecieron asintomáticos sin tratamiento y 10 tomando su tratamiento a demanda. Los 2 pacientes que se operaron quedaron libres de síntomas tras la intervención. Aunque a primera vista podría parecer que un paciente que se interviene no se debería incluir entre los que han tenido una buena evolución, en estos 2 casos consideramos que la IIM-pHmetría fue crucial para su diagnóstico (que no hubiera podido hacerse con la pHmetría), para la indicación de cirugía y para su buena evolución posterior, ya que eran pacientes con muy mala calidad de vida antes de la intervención.

Ya conocidas las 2 medidas de efectividad incremental, calculamos la ratio coste-efectividad incremental mediante la fórmula:

$$\text{RCEI} = (C1 - C0) / (E1 - E0)$$

Donde C1 es el coste de la IIM-pHmetría, C0 el de la pHmetría, E1 la efectividad de la IIM-pHmetría y E0 la de la pHmetría. Por tanto, en el numerador va el coste incremental (103,66 € x 670 pruebas realizadas en 10 años) y en el denominador la efectividad incremental, que en nuestro caso queremos calcular 2: el número de casos adicionales detectados con la IIM-pHmetría (41 pacientes en 5 años o 82 en 10 años) o el número de casos adicionales detectados a los que se les ha modificado el tratamiento y han presentado mejoría clínica (19 en 5 años o 38 en 10 años). Las llamaremos RCEI-1 y RCEI-2, respectivamente.

$$\text{RCEI-1} = 103,66 \text{ €} \times 670 / 82 = 846,98 \text{ € por cada caso adicional detectado.}$$

$$\text{RCEI-2} = 103,66 \text{ €} \times 670 / 38 = 1.827,69 \text{ € por cada caso adicional con mejoría.}$$

Resumiendo, el financiador público tendrá que pagar 846,98 € por cada caso adicional detectado con la IIM-pHmetría y 1.827,69 € por cada caso adicional detectado sobre el que se intervenga y presente mejoría clínica.



# DISCUSIÓN



## 6. DISCUSIÓN

Para nuestro estudio analizamos 333 pacientes con registros de IIM-pHmetría, de los cuales tuvimos que descartar a 24. Normalmente, en los trabajos presentados hasta el momento, se habla de pacientes que son excluidos del estudio por no presentar un registro valorable pero, a excepción de unos pocos, como el de Loots y cols. (53), no se suelen matizar las razones que lo han ocasionado. Nosotros quisimos analizar esos motivos porque existe la creencia generalizada de que cuanto más pequeño es el paciente, más riesgo tiene de quitarse el catéter y, por tanto, de invalidar el estudio. Y para nuestra sorpresa, nos encontramos con una edad media de los pacientes muy similar a la del total de la muestra ( $6,1 \pm 4,3$  frente a  $6,8 \pm 3,7$ ), con una distribución por grupos de edad prácticamente igual. Donde sí hubo diferencia fue en el sexo, con un predominio de los niños aún mayor: 79,17% frente al 57,93% del total. Otro dato que nos sorprendió, fue que la principal causa de registro menor de 18 horas no fue la extracción del catéter por parte del paciente, sino la detención involuntaria de la grabación por el paciente o sus cuidadores. Ésta fue además la principal causa de registro no válido, suponiendo el 50% de los casos y el doble que las extracciones del catéter (25%). Por tanto, a priori, la menor edad del paciente no parece ser un factor de riesgo para obtener un registro no valorable.

Refiriéndonos ya a los pacientes incluidos en nuestro estudio, hubo una mayor proporción de niños (57,93%) que de niñas (42,07%) muy similar al 58,43% y al 41,57% respectivamente, de la amplia serie de 700 pacientes presentada por Pilic y cols. del German Pediatric Impedance Group (322). Otro punto en común fue el predominio de los síntomas atípicos, que además también fueron más frecuentes cuanto menor era la edad de los pacientes.

Sin embargo, nuestra media de edad fue 2,8 años más alta, sin que encontráramos una razón que explicara este hecho. Otra diferencia radica en que mientras ellos dividen a los pacientes según sus síntomas fueran típicos, atípicos o neurológicos; nosotros los separamos en típicos, atípicos o mixtos. Creamos el grupo de síntomas mixtos porque observamos que la mayoría de los pacientes ha presentado a lo largo de su evolución clínica síntomas tanto típicos como atípicos, siendo en muchas ocasiones igual de importante la influencia de ambos en su calidad de vida.

Por tanto, cada vez se registra mejor en las historias clínicas de los pacientes el amplio abanico de síntomas y signos que conforman la ERGE, de manera que aumentan los individuos incluidos en el grupo de síntomas mixtos. Esto puede deberse a que cada vez es más frecuente en las consultas de Neumología, Alergología y ORL preguntar a los pacientes también por los síntomas típicos de RGE y en la de Gastroenterología por los síntomas atípicos, con lo que muchos pacientes (antes encasillados en el grupo de síntomas atípicos o típicos) pasan a formar parte del heterogéneo grupo de los síntomas mixtos.

Casi la mitad de nuestros pacientes proceden de la Consulta Externa de Neumología Pediátrica, cuyas peticiones de IIM-pHmetría superaron en algunos años a las realizadas por Gastroenterología Pediátrica. Globalmente, el síntoma más frecuente fue la tos, seguido por el asma de mal control y las regurgitaciones. Como era de esperar, síntomas como la pirosis, la epigastralgia, el dolor retroesternal, la disfagia o el carraspeo adquirieron más relevancia en el grupo de los mayores de 9 años, mientras que las apneas, los ALTE, el dolor con la ingesta y el rechazo de la alimentación fueron típicos de los menores de un año.

Nuestra media de  $54,08 \pm 33$  reflujos por paciente fue más alta que en el estudio de Pilic y cols. (322), pero inferior al de Francavilla y cols. (330), con una proporción de reflujos ácidos y no ácidos similar, tanto en el total de pacientes como en el grupo de menores de un año. Como era lógico pensar, en los lactantes hubo una mayor proporción de reflujos no ácidos y un mayor porcentaje de tiempo de pH no ácido.

En otros parámetros como el porcentaje de tiempo de pH ácido, el tiempo de aclaramiento ácido, el índice de exposición al bolo y el tiempo medio de aclaramiento del bolo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de edad.

Obtuvimos un total de 182 IIM-pHmetrías patológicas (58,9%), la mayoría por presentar asociación entre síntomas y reflujos (39,48%), mientras que un 25,24% tuvo un número de reflujos patológico y un 27,83% un índice de reflujo patológico.

Fue en los menores de un año donde la asociación entre síntomas y reflujos adquirió una mayor importancia (55%), que fue disminuyendo en los pacientes mayores. Con el número de reflujos patológico ocurrió justo lo contrario, paradójicamente ninguno de nuestros lactantes cumplió este requisito, pero fue incrementando su importancia en los niños de mayor edad. Quizá esto se deba a que la mayoría de los lactantes de nuestro estudio presentaban síntomas atípicos con pocos o ningún síntoma típico. El índice de reflujo también fue positivo con más frecuencia en los mayores de 9 años, siendo menor paulatinamente en los otros dos grupos de edad.

La mayoría de nuestros pacientes tuvo asociación entre síntomas y reflujos por presentar una SAP positiva; el resto tuvieron un SI y un SSI positivos al mismo tiempo. No observamos una buena correlación entre el SI aislado (ni tampoco con el SSI aislado) y la SAP, a diferencia del estudio del G-PIG (322). Por ello, nunca consideramos que había asociación con síntomas teniendo un SI o un SSI patológicos por separado. Noviello y cols. (331) obtienen cifras elevadas de asociación de síntomas y reflujo porque se conforman con un SI  $\geq$  50% aislado, que alcanza el 62,7% en los menores de 2 años. Nuestro valor máximo de asociación con síntomas es del 55% en los menores de un año, pero porque también exigimos un SSI o una SAP positivos. Si tuviéramos en cuenta sólo el SI, éste llega a alcanzar el 66,7% en nuestros menores de un año.

En cuanto al IR, fue patológico en el 27,83% de nuestros pacientes, oscilando desde el 10% de los lactantes hasta el 36,96% de los  $\geq 9$  años, cifras no muy diferentes del estudio de Noviello y cols. (331) donde varía según el grupo desde un 20,8% a un 28,8%, pero sí bastante superiores a las de Pilic y cols. (322) que se encuentran entre un 9% y un 23%.

Aunque para facilitar el registro de los síntomas por parte del paciente unificamos la pirosis, la epigastralgia y el dolor retroesternal bajo un único síntoma llamado “dolor”, el síntoma que más frecuentemente se asoció a reflujo fue la tos (hubo asociación en el 38,9% de los pacientes que registraron dicho síntoma), seguido de las regurgitaciones (28,9%), las apneas (25%) y el dolor (24,6%).

En el caso concreto de las apneas, el porcentaje de asociación no es muy representativo de la realidad, ya que sólo presentaron este signo 4 pacientes (todos ellos menores de un año) y tan sólo en un caso se objetivó asociación con los reflujos, con una SAP positiva. En ese paciente de 8 meses con clínica de ALTE, apneas y dolor con la ingesta, se hizo un registro simultáneo de IIM-pHmetría y polisomnografía, detectándose apneas, que coincidieron con reflujos no ácidos en un intervalo de tiempo inferior a 2 minutos. Como ya apuntaron Blasco-Alonso y cols. (332) y Granero y cols. (333) en sus trabajos con lactantes con ALTE, la IIM-pHmetría es la técnica más útil para demostrar que la ERGE es la causa de algunos ALTE.

En nuestro trabajo hubo un 41,1% de IIM-pHmetrías normales, que es una buena cifra si la comparamos con el 61,43% de registros normales del estudio del German Pediatric Impedance Group. Los resultados no patológicos fueron algo más frecuentes en el grupo de edad entre el año y los nueve años, después en los menores de un año y, por último, en los mayores de 9 años.

Quisimos saber qué Unidades ostentaban la mayor proporción de pruebas no patológicas sobre el número total de las que solicitan, ocupando el primer lugar Hospitalización, seguida de Neumología Pediátrica, Gastroenterología y ORL. Dicho de otro modo, el 70% de las pruebas solicitadas por ORL fueron patológicas, al igual que el 61,9% de las de

Gastroenterología Pediátrica, el 55,56% de Neumología Pediátrica o el 50% de Hospitalización. El mayor porcentaje de acierto por parte de ORL puede deberse a que habitualmente solicitan la IIM-pHmetría tras encontrar hallazgos de ERGE en la laringoscopia. Por otra parte, el mal resultado de Hospitalización se explica porque en la mayoría de los casos se trataba de lactantes con clínica de apneas o ALTE que, por un lado, en muchas ocasiones no están relacionados con ERGE y, por otro, son episodios en los que es más complicado conseguir una clara asociación con los reflujos. Por último, en el caso de Neumología Pediátrica puede que se deba a que parte de los pacientes que derivan son asmáticos con mal control de su enfermedad y sin otra sintomatología sugestiva de ERGE.

Hubo una buena correlación entre los hallazgos endoscópicos de esofagitis por reflujo e IIM-pHmetría patológica (88,24%), presentando además más de la mitad de estos pacientes un índice de reflujo elevado (64,71%), esto último más frecuente en el grupo de los mayores de 9 años. Asimismo, las esofagitis por reflujo confirmadas por histología tuvieron un 85,71% de IIM-pHmetrías anormales y un 64,3% de IR patológico.

En el trabajo de Mattioli y cols. (334), el 23,33% de los pacientes que se habían realizado una endoscopia con biopsias, tuvieron confirmación histológica de esofagitis por reflujo. En nuestro caso, esta cifra fue algo superior, llegando al 35%.

Nuestros dos pacientes con esofagitis eosinofílica tenían una IIM-patológica (los dos con número de reflujos patológico, pero uno de ellos también con IR patológico y SAP positivo para tos), al igual que el paciente que se diagnosticó de enfermedad de Crohn (con número de reflujos e IR patológicos y SI + SSI positivos para tos), quedándonos la duda de si se trataba de la coexistencia de ERGE o fue secundario a las alteraciones producidas en la unión esofagogastrica por estas enfermedades.

Para la valoración de la integridad de la mucosa esofágica, quisimos comparar los datos obtenidos con la visualización directa de la mucosa esofágica mediante EDA y los suministrados por el cálculo de la línea basal de

impedancia en esos mismos pacientes, tal y como hicieron Pilic y cols. (335) en un estudio con una amplia muestra de niños con sospecha de ERGE.

Antes que nada, debemos señalar dos limitaciones importantes de esta parte de nuestro estudio que, a diferencia del trabajo antes mencionado, no nos permite obtener conclusiones con significación estadística. Por una parte, tenemos un tamaño muestral pequeño: 11 esofagitis por reflujo diagnosticadas mediante endoscopia, frente a 22 estudios endoscópicos normales; mientras que Pilic y cols. (335) cuentan con un total de 285 pacientes.

Por otra parte, tampoco se trata de un estudio de casos y controles, en el que los controles son individuos sanos. Esto es así porque nuestros 22 pacientes con endoscopia normal son sujetos con una serie de síntomas que han sido sometidos a una prueba (la endoscopia) que, al resultar normal, han pasado a considerarse “sanos” (para su selección se les ha aplicado por tanto un pre-test). Van Rhijn y cols. (336) a pesar de comparar un número de individuos muy similar al nuestro, sí pueden obtener conclusiones válidas desde el punto de vista estadístico al utilizar controles que sí están sanos y sí son representativos de la población general.

En este último trabajo, observan que la línea basal de impedancia también está descendida en la esofagitis eosinofílica. De esta forma, demuestran que no es un patrón exclusivo de la esofagitis por RGE y que la causa de este descenso de la línea basal debe ser otra distinta a la exposición a los reflujos ácidos, como reproducían Farré y cols. (337) al provocar la caída brusca de este parámetro mediante la instilación de soluciones ácidas en el esófago de conejos e individuos sanos.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, comparamos la línea basal de impedancia de nuestros pacientes con esofagitis por reflujo con la de los pacientes con EDA normal, obteniendo cifras bastante más bajas en el primer caso en todos los canales de impedancia: proximales, medios y distales. Los 2 pacientes con esofagitis eosinofílica y el paciente con enfermedad de Crohn con afectación esofágica mostraron también líneas basales disminuidas,

en concordancia con la teoría de que las etiologías de este fenómeno deben ser múltiples.

Curiosamente, también estaba disminuída en un paciente con endoscopia y biopsia esofágica normal que presentaba una gastroduodenitis por *H. pylori*. Quizás esto pudiera deberse a que la impedancia de la mucosa esofágica puede alterarse por cambios a nivel de las uniones celulares, antes incluso de que puedan objetivarse mediante el microscopio óptico, como explica Farré y cols. (59) en otro trabajo en el que hace una excelente revisión de la fisiopatología de la ERGE, destacando el papel decisivo que juega la pérdida de la integridad de la mucosa esofágica.

En cuanto a la laringoscopia, nuestro 65% de pacientes con signos de ERGE objetivados mediante esta prueba que coincide con IIM-pHmetría patológica, es una muy buena proporción comparada con la cifra menor al 40% encontrada en el trabajo de De Bortoli y cols. (338), aunque hay que tener en cuenta que es un estudio realizado en población adulta y, como apunta Jetté y cols. (339), en los adultos debe haber otras explicaciones para los hallazgos de inflamación laríngea que muchas veces se diagnostican como ERGE. Hay que destacar, que hasta un 40% de los pacientes de nuestro estudio con signos de ERGE en la laringoscopia no hubiera sido posible diagnosticarlos con pHmetría convencional, porque presentaban asociación de síntomas y reflujos no ácidos y/o un número de reflujos patológico, con índice de reflujo normal. A diferencia de lo ocurrido con la esofagitis por reflujo diagnosticada por endoscopia, el IR sólo fue patológico en el 20% de estos pacientes.

Un 60,39% de nuestros pacientes estaba tomando algún tipo de medicación anti-RGE antes de realizarse la IIM-pHmetría y, en el grupo de los menores de un año, esta cifra no sólo no disminuía sino que aumentaba hasta un 70%. Los fármacos más consumidos fueron los IBP (86,56%) y hasta un 65% de los lactantes de menos de un año, los tomaban a diario. Esto contrasta con la actual recomendación de no tratar con fármacos a los menores de un año, como dejan claro Vandenplas et al. (1), en la guía de consenso sobre RGE de la ESPGHAN y la NASPGHAN. En la revisión de Chen y cols. (229) realizada por la FDA sobre el uso de IBP en lactantes menores de un año,

concluyen que sólo se debe tratar con estos fármacos a aquellos en los que se haya demostrado una esofagitis por reflujo.

Con ese porcentaje tan alto de pacientes bajo tratamiento farmacológico, quisimos averiguar cuántos de ellos se estaban tratando y tuvieron una IIM-pHmetría normal, correspondiendo a un 53,54% del total. Por edades, el 100% de los menores de un año con prueba normal se trataban, mientras que los niños de mayor edad en torno al 50%. Parte de este sobretratamiento de los lactantes puede explicarse a que la mayoría eran pacientes que estaban hospitalizados por síntomas graves como apneas o ALTE, pero evidentemente no justifica el hecho de que todos estuvieran con tratamiento.

Mención especial merecen los 22 pacientes (7,12%) a los que se les indicó la realización de cirugía anti-RGE tras valorar el resultado de la IIM-pHmetría, ya que la mayoría se diagnosticaron por asociación de síntomas y reflujos, y sólo el 31,82% de ellos presentaban un IR patológico. Entre estos pacientes fueron más frecuentes las patologías de base que predisponen a la ERGE y sus complicaciones, que suelen implicar peor evolución clínica, como se describe en dos de los trabajos de Hassall y cols. (16, 17). Un tercio de los pacientes intervenidos padecía alguna de estas patologías, tratándose de 4 síndromes genéticos, 2 parálisis cerebrales y una cardiopatía congénita compleja.

Ya desde el año 2.007, Vandemplas y cols. (340) ponían en duda que la IIM-pHmetría fuera a sustituir por completo a la pHmetría en el diagnóstico de la ERGE. Posteriormente, en la mayoría de las revisiones sobre IIM-pHmetría que se han publicado, se hace hincapié en su elevado precio y en el dudoso valor de los casos adicionales diagnosticados respecto a la pHmetría convencional. Todos los trabajos coinciden en que éstos son los principales impedimentos para su uso generalizado, pero hasta ahora nadie ha realizado un análisis coste-efectividad que arroje algo de luz sobre si realmente vale la pena o no asumir el mayor coste, respecto a los beneficios que aporta.

Las evaluaciones económicas y los análisis coste-efectividad en particular, son cada vez más utilizados en los sistemas sanitarios para elegir la

mejor opción antes de decidir implantar una nueva técnica diagnóstica, tratamiento o programa de prevención (341, 342). Creemos que la IIM-pHmetría es la técnica ideal para realizar este tipo de análisis económico dado su alto coste y las dudas existentes sobre su efectividad. Por todo ello, quisimos hacer un análisis coste-efectividad comparando la IIM-pHmetría con la pHmetría convencional.

Tras calcular y comparar los costes de ambas pruebas, obtuvimos un coste incremental de la IIM-pHmetría respecto a la pHmetría de 103,66 € por prueba realizada que, como no tenemos otros estudios de referencia con estas mismas pruebas, en principio parece una cifra asumible. Pero al calcular las medidas de efectividad incremental, como la IIM-pHmetría en nuestro trabajo sólo detectó un 13,27% de pacientes adicionales respecto a la pHmetría, supone un gasto de 846,98 € por cada caso extra detectado. Y, siendo aún más exigentes, por cada caso detectado sobre el que se interviene y evoluciona favorablemente, el gasto asciende a 1.827,69 € por paciente. Ambas son cifras que, a priori, parecen elevadas y probablemente no acordes a los beneficios clínicos obtenidos.

Así, las ventajas de los nuevos diagnósticos son dudosas, ya que de los 41 pacientes adicionales detectados, se le cambió el tratamiento a 19, los cuales evolucionaron satisfactoriamente, pero el dato deja de ser tan positivo si tenemos en cuenta que no se le cambió el tratamiento a 22 y, de éstos, tan sólo 3 tuvieron mala evolución. A la IIM-pHmetría se le añaden varios problemas más, como el que no existan valores pediátricos de referencia para los reflujos no ácidos y otros parámetros relacionados con éstos, ni se conoce su relevancia clínica ni el tratamiento más apropiado para ellos. Con estos datos sobre la mesa, quizás lo más prudente por el momento sea utilizar esta prueba en determinados pacientes donde es claramente ventajosa frente a la pHmetría, como los lactantes, los pacientes con síntomas atípicos y los que están bajo tratamiento antisecretores de ácido.

En resumen, en este estudio queda patente que la IIM-pHmetría es una técnica más precisa, que ofrece más información que la pHmetría y que, por lo tanto, la complementa. También se observa que cada vez es más relevante su

aportación en el diagnóstico de la ERGE en lactantes, en pacientes con síntomas atípicos y en pacientes sometidos a terapia supresora de la acidez gástrica durante periodos prolongados de tiempo. Sin embargo, el elevado coste que hay que pagar por cada nuevo paciente diagnosticado y la duda de que quizás la realización de la prueba no suponga un cambio en la evolución del paciente, siguen siendo un escollo para la generalización de su uso en la población pediátrica. Como en Medicina no es lógico usar una prueba más imprecisa existiendo otra mejor, puede que la solución esté en llegar a un acuerdo con la industria para que disminuyan los precios del equipo y sus fungibles, de manera que la prueba sea más coste-efectiva que en la actualidad.

# CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

7.1. La mayoría de nuestros pacientes presentaban síntomas atípicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico (respiratorios y ORL) y se les solicitó la IIM-pHmetría para intentar relacionar dichos síntomas con el reflujo gastroesofágico.

7.2. Contrariamente a lo que pensábamos antes de realizar este trabajo, la primera causa de obtener un registro de IIM-pHmetría no válido para su interpretación, no fue que el paciente se quitase el catéter, sino que éste o sus cuidadores detuvieran la grabación por un uso inadecuado de la grabadora portátil, por lo que creemos que habría que insistir más en las instrucciones proporcionadas a ambos.

7.3. Como cabría esperar, la proporción de reflujos no ácidos y el porcentaje de tiempo no ácido (NAPT) fue significativamente mayor en los lactantes menores de un año.

7.4. Para otros parámetros como el número total de reflujos, los reflujos ácidos, el porcentaje de tiempo de pH ácido, el tiempo de aclaramiento ácido, el índice de exposición al bolo y el tiempo medio de aclaramiento del bolo, no encontramos diferencias entre los 3 grupos de edad.

7.5. El índice de reflujo fue patológico con mayor frecuencia en el grupo de  $\geq 9$  años, mientras que no hubo diferencias en el resultado de los scores.

7.6. La mayoría de las IIM-pHmetrías fueron patológicas por hallarse asociación entre síntomas y reflujos. Por tanto, la mayor rentabilidad de esta técnica se obtiene cuando se logra demostrar o descartar la asociación entre los reflujos y los síntomas, por lo que es muy importante insistir a los pacientes y sus cuidadores en que deben registrar todos los eventos que ocurran durante el estudio.

7.7. Existe una buena correlación entre endoscopias con signos de esofagitis por reflujo e IIM-pHmetrías patológicas, siendo más frecuente en aquellos pacientes donde el índice de reflujo está elevado.

7.8. Aunque la muestra no fuera representativa de la población, nuestros resultados parecen indicar que la línea basal de impedancia se encuentra disminuida en la esofagitis por reflujo, así como en otros tipos de esofagitis, como reflejo de una pérdida de integridad de la mucosa esofágica.

7.9. Casi la mitad de los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico sugerida por laringoscopia, sólo pudieron ser confirmados mediante la IIM, al tener un registro de pHmetría normal.

7.10. En nuestros pacientes se observa una tendencia al sobretratamiento farmacológico, que es desproporcionado respecto al número de IIM-pHmetrías patológicas, siendo este hecho más acusado en los lactantes.

7.11. La importante diferencia de costes entre la pHmetría y la IIM-pHmetría sin apreciarse un mismo incremento en la efectividad, hace dudar sobre que la IIM-pHmetría sea la mejor opción entre ambas en todas las situaciones clínicas.

7.12. Para hacer más coste-efectiva a la IIM-pHmetría su indicación debería ser más restringida, aplicándose a subgrupos de pacientes en los que tiene una mayor rentabilidad diagnóstica, como en los lactantes, en los pacientes con síntomas atípicos o aquellos bajo terapia supresora de la acidez gástrica.

7.13. Hoy en día la aplicación universal de la IIM-pHmetría sólo sería posible con el abaratamiento de los equipos y sus fungibles, por lo que sería conveniente ejercer más presión sobre las empresas que los fabrican.

# BIBLIOGRAFÍA



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:498-547.
2. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gild BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1278-95.
3. Lightdale JR, Gremse DA and Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics* 2013;13:1684-95
4. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, 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;99:1037–1043.
5. Hegar B, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux: natural evolution, diagnostic approach and treatment. *Turk J Pediatr.* 2013;55:1-7.
6. Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics.* 2009;123:779–783.
7. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas A, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Pediatric* 2009;98:1189–1193.
8. Hegar B, Boediarso A, Firmansyah A, Vandenplas Y. Investigation of regurgitation and other symptoms of gastroesophageal reflux in Indonesian infants. *World J Gastroenterol* 2004;10:1795–1797.

9. Osatakul S, Sriplung H, Puetpaiboon A, Junjana CO, Chamnongpakdi S. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: a 1-year cohort study in Thai infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:63–67.
10. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Tachibana A, Ogawa T, Morikawa A. Prevalence of gastroesophageal reflux-related symptoms in Japanese infants. *Pediatr Int* 2002;44:513–516.
11. De S, Rajeshwari K, Kalra KK, Gondal R, Malhotra V, Mittal SK. Gastroesophageal reflux in infants and children in north India. *Trop Gastroenterol* 2001;22:99–102.
12. Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005;5:710–717.
13. Jung HK. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Asia: a systematic review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2011;17:14–27.
14. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. *Gut*. 2003;52:1085–1089.
15. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, Nyren O, Locke GR, III, Pedersen NL. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology*. 2002;122:55–59.
16. Hassall E. Endoscopy in children with GERD: “the way we were” and the way we should be. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1583–1586.
17. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr*. 2007;150:262–267.
18. Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997;113:399–408.

19. Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:S21–3.
20. Vandeplass Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:119–36.
21. Murray JA, Camilleri M. The fall and rise of the hiatal hernia. *Gastroenterology* 2000;119:1779–81.
22. Gupta SK, Hassall E, Chiu YL, Amer F, Heyman MB. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci*. 2006;51:858–863.
23. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK and Pediatric Practice Research Group. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:150–154.
24. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–20.
25. Kleinman L, Revicki DA, Flood E. Validation issues in questionnaires for diagnosis and monitoring of gastroesophageal reflux disease in children. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006;8:230–236.
26. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandeplass I. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:210–5.
27. Chadwick LM, Kurinczuk JJ, Hallam LA, Brennan BA, Forbes D. Clinical and endoscopic predictors of histological oesophagitis in infants. *J Paediatr Child Health* 1997;33:388–93.
28. Wenzl TG. Role of diagnostic tests in GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:S4-6.

29. Jang HS, Lee JS, Lim GY, Choi BG, Choi GH, Park SH. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Ultrasound*.2001;29:212-7.
30. Savino A, Cecamore C, Matronola MF, Verrotti A, Mohn A, Chiarelli F, et al. US in the diagnosis of gastroesophageal reflux in children. *Pediatr Radiol*. 2012;42:515-24.
31. Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, Gupta SK, Corkins MR, Pfefferkorn MD. Accuracy and tolerability of the Bravo catheter-free pH capsule in patients between the ages of 4 and 18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:559–63.
32. Hochman JA, Favalaro-Sabatier J. Tolerance and reliability of wireless pH monitoring in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:411–5.
33. Gunnarsdottir A, Stenstrom P, Arnbjornsson E. 48-hour wireless oesophageal pH-monitoring in children:are two days better than one? *Eur J Pediatr Surg* 2007;17:378–81.
34. Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1980;15:74–8.
35. Johnson LF, Demeester TR. Twenty-four-hour pH monitoring of the distal esophagus. A quantitative measure of gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1974;62:325–32.
36. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-hour intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol* 1986;8(Suppl 1):S52–8.
37. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, Sacre L. 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.
38. Vandenplas Y, Badriul H, Verghote M, Hauser B, Kaufman L. Oesophageal pH monitoring and reflux oesophagitis in irritable infants. *Eur J Pediatr* 2004;163:300–4.

39. Vandenas Y, Sacre-Smiths L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0–15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220–4.
40. Taghavi SA, Ghasedi M, Saberi-Firoozi M, Alizadeh-Naeemi M, Bagheri-Lankarani K, Kaviani MJ. Symptom association probability and symptom sensitivity index: preferable but still suboptimal predictors of response to high dose omeprazole. *Gut* 2005;54:1067–71.
41. Hirano I, Richter JE. ACG practice guidelines: esophageal reflux testing. *Am J Gastroenterol* 2007;102:668–85.
42. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGHAN) Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:253-62.
43. Putnam PE. Obituary: the death of the pH probe. *J Pediatr*. 2010;157:878-80.
44. Hassall E. Esophageal pH study: rumors of its death are greatly exaggerated. *J Pediatr*. 2011;159:519.
45. Sant'Anna AM, Rolland S, Fournet JC, Yazbeck S, Drouin E. Eosinophilic esophagitis in children: symptoms, histology and pH probe results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:373–7.
46. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801–5.
47. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991;3:151–62.
48. Wenzl TG. Invited review: investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:261–8.

49. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:381–4.
50. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:519-23.
51. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr* 2007;96:956–62.
52. 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.
53. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. Addition of pH-impedance monitoring to standard pH-monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2009;154:248–52.
54. Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y, ESPGHAN EURO-PIG Working Group. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:230-4.
55. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med* 2003;115:161S–5S.
56. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2452–2458.

57. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:144–9.
58. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macías MC, Silny J 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;118:299–308.
59. Farré R. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: a role for mucosa integrity? *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:783-799.
60. Woodland P, Al-Zinaty M, Yazaki E, Sifrim D. In vivo evaluation of acid-induced changes in oesophageal mucosa integrity and sensitivity in non-erosive reflux disease. *Gut* 2013;62:1256-61.
61. Salvatore S, Salvatoni A, Van Berkel M, Van Steen K, Unmarino D, Ghanma A et al. Esophageal impedance baseline is age dependent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:506-13.
62. Gillet P, Hassall E. Pediatric gastrointestinal mucosal biopsy. Special considerations in children. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2000;10:669-712.
63. Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr*. 2005;146:S3–S12.
64. Vieth M, Haringsma J, Delarive J, Wiesel PH, Tam W, Dent J. et al. Red streaks in the oesophagus in patients with reflux disease: is there a histomorphological correlate? *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1123–7.
65. Pandolfino JE, Vakil NB, Kahrilas PJ. Comparison of inter- and intraobserver consistency for grading of esophagitis by expert and trainee endoscopists. *Gastrointest Endosc* 2002;56:639–43.

66. Rath HC, Timmer A, Kunkel C, Endlicher E, Grossmann J, Hellerbrand C. An Comparison of interobserver agreement for different scoring systems for reflux esophagitis: impact of level of experience. *Gastrointest Endosc* 2004;60:44–9.
67. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galmiche JP. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut* 1999;45:172–80.
68. Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:4–16.
69. Dahms BB. Reflux esophagitis: sequelae and differential diagnosis in infants and children including eosinophilic esophagitis. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:5–16.
70. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342–63.
71. Dent J. Microscopic esophageal mucosal injury in nonerosive reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:4–16.
72. Pope C. Is it necessary to perform a biopsy in erosive esophagitis? In: Giuli R TG, DeMeester TR, Galmiche J-P, eds. *The Esophageal Mucosa*. Amsterdam: Elsevier Press; 1994:303–8.
73. Volonaki E, Sebire NJ, Borrelli O, Lindley KJ, Elawad M, Thapar N. et al. Gastrointestinal endoscopy and mucosal biopsy in the first year of life: indications and outcome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55:62–65.
74. Heine RG, Cameron DJ, Chow CW, Hill DJ, Catto-Smith AG. Esophagitis in distressed infants: poor diagnostic agreement between esophageal pH monitoring and histopathologic findings. *J Pediatr* 2002;140:14–9.

75. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersky C. Dilated intercellular spaces:a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:510–5.
76. Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis:symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol* 2006;101:628–40.
77. Boyce HW. Endoscopic definitions of esophagogastric junction regional anatomy. *Gastrointest Endosc* 2000;51:586–92.
78. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1301–6.
79. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gutka FK, Juntinisch C, Putnam PE et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults:a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342–63.
80. Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid:a specific and sensitive method of diagnosing gastroesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg* 2006;41:289–93.
81. Farhath S, Aghai ZH, Nakhla T, Saslow J, He Z, Soundar S. Pepsin, a reliable marker of gastric aspiration, is frequently detected in tracheal aspirates from premature ventilated neonates:relationship with feeding and methylxanthine therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:336–41.
82. Starosta V, Kitz R, Hartl D, Marcos V, Reinhardt D, Griese M. et al. Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 2007;132:1557–64.
83. O'Reilly RC, He Z, Bloedon E, Papsin B, Lundy L, Bolling L et al. The role of extraesophageal reflux in otitis media in infants and children. *Laryngoscope* 2008;118:1–9.

84. Crapko M, Kerschner JE, Syring M, Johnston N. Role of extra-esophageal reflux in chronic otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2007;117:1419–23.
85. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, Abdalla AF, Abdel Aziz MM. Pepsin assay:a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:464–70.
86. He Z, O'Reilly RC, Bolling L, Soundar S, Shah M, Cook S et al. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:59–64.
87. Tack J. Review article:the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:S10–6.
88. Hoffman I, Tertychnyy A, Ectors N, De Greef T, Haesendonck N, Tack J. et al. Duodenogastroesophageal reflux in children with refractory gastro-esophageal reflux disease. *J Pediatr* 2007;151:307–11.
89. Orel R, Vidmar G. Do acid and bile reflux into the esophagus simultaneously? Temporal relationship between duodenogastroesophageal reflux and esophageal pH. *Pediatr Int* 2007;49:226–31.
90. Orel R, Brecelj J, Homan M, Heuschkel R. Treatment of oesophageal bile reflux in children:the results of a prospective study with omeprazole. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:376–83.
91. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease:a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518–27.
92. Cremonini F, Wise J, Moayyedi P, Talley NJ. Diagnostic and therapeutic use of proton pump inhibitors in non-cardiac chest pain:a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1226–32.
93. Talley NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2324–37.

94. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R et al. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults - update 2004. *Can J Gastroenterol* 2005;19:15–35.
95. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, Richter JE. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3131–8.
96. Irwin RS. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease:ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129:80S–94S.
97. Talley NJ, Armstrong D, Junghard O, Wiklund I. Predictors of treatment response in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:371–6.
98. Vakil N. Review article:how valuable are proton-pump inhibitors in establishing a diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:S64–9.
99. van der Pol R, Smits M, Benninga MA and Mvan Wijk MP. Non-pharmacological therapies for GERD in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:S6-8.
100. Orenstein S, McGowan J. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2008;152:310–4.
101. Barak M, Lahav S, Mimouni FB, Dollberg S. The prevalence of regurgitations in the first 2 days of life in human milk- and formula-fed term infants. *Breastfeed Med* 2006;1:168–71.
102. Heacock HJ, Jeffery HE, Baker JL, Page M. Influence of breast versus milk on physiological gastroesophageal reflux in healthy, newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:41–6.
103. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants:a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:822–7.

104. Semeniuk J, Kaczmarek M. Gastroesophageal reflux in children and adolescents. Clinical aspects with special respect to food hypersensitivity. *Adv Med Sci* 2006;51:327–35.
105. Vance GH, Lewis SA, Grimshaw KE, Wood PJ, Briggs RA, Thornton CA et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1318–26.
106. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, Arvola T. Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 1999;134:27–32.
107. Forget P, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr* 1985;144:298–300.
108. Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, González-Andaya AM, Hosking CS. Challenge confirmation of late-onset reactions to extensively hydrolyzed formulas in infants with multiple food protein intolerance. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:386–94.
109. Clarke P, Robinson MJ. Thickening milk feeds may cause necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F280.
110. Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr* 1994;153:419–23.
111. Chao HC, Vandenplas Y. Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation. *Dis Esophagus* 2007;20:155–60.
112. Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:554–6.
113. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastroesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004:CD003502.

114. Xinias I, Mouane N, Le Luyer B. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Dig Liver Dis* 2005;37:23–7.
115. Corvaglia L, Ferlini M, Rotatori R, Paoletti V, Alessandroni R, Cocchi G, 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.
116. Vandenplas Y, Sacre L. Milk-thickening agents as a treatment for gastroesophageal reflux [published erratum appears in *Clin Pediatr (Phila)*. 1987;26:148]. *Clin Pediatr (Phila)* 1987;26:66–8.
117. Orenstein SR, Shalaby TM, Putnam PE. Thickened feedings as a cause of increased coughing when used as therapy for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1992;121:913–5.
118. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987;110:181–6.
119. Moukarzel AA, Abdelnour H, Akatcherian C. Effects of a prethickened formula on esophageal pH and gastric emptying of infants with GER. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:823–9.
120. Borrelli O, Salvia G, Campanozzi A, Franco MT, Moreira FL, Emiliano M et al. Use of a new thickened formula for treatment of symptomatic gastroesophageal reflux in infants. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:237–42.
121. Ferry GD, Selby M, Pietro TJ. Clinical response to short-term nasogastric feeding in infants with gastroesophageal reflux and growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:57–61.
122. Jeske HC, Borovicka J, von Goedecke A, Meyenberger C, Heidegger T, Benzer A. The influence of postural changes on gastroesophageal reflux and barrier pressure in nonfasting individuals. *Anesth Analg* 2005;101:597–600.

123. Corvaglia L, Ferlini M, Rotatori R, Paoletti V, Alessandrini R, Cocchi G, 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.
124. Orenstein SR. Prone positioning in infant gastroesophageal reflux: is elevation of the head worth the trouble? *J Pediatr* 1990;117:184–7.
125. Meyers WF, Herbst JJ. Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1982;69:768–72.
126. Vandenplas Y, Sacre-Smits L. Seventeen-hour continuous esophageal pH monitoring in the newborn: evaluation of the influence of position in asymptomatic and symptomatic babies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:356–61.
127. Bagucka B, DeSchepper J, Peelman M, Van de Maele K, Vandenplas Y. Acid gastroesophageal reflux in the 108-degree reverse-Trendelenburg position in supine sleeping infants. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40:298–301.
128. Bhat RY, Rafferty GF, Hannam S, Greenough A. Acid gastroesophageal reflux in convalescent preterm infants: effect of posture and relationship to apnea. *Pediatr Res* 2007;62:620–3.
129. Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med* 1983;309:760–3.
130. Chao HC, Vandenplas Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition* 2007;23:23–8.
131. Vandenplas Y, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux, sleep pattern, apparent life threatening event and sudden infant death. The point of view of a gastro-enterologist. *Eur J Pediatr* 2000;159:726–9.
132. American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics*. 2005;116:1245–55.

133. Oyen N, Markestad T, Skaerven R. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome:the Nordic Epidemiological SIDS Study. *Pediatrics* 1997;100:613–21.
134. vanWijk MP, Benninga MA, Dent J. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr* 2007;151:585–90.
135. Adams EJ, Chavez GF, Steen D. Changes in the epidemiologic profile of sudden infant death syndrome as rates decline among California infants:1990–1995. *Pediatrics* 1998;102:1445–51.
136. Skadberg BT, Morild I, Markestad T. Abandoning prone sleeping:effect on the risk of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 1998;132:340–3.
137. Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastro-oesophageal reflux:a case for left lateral positioning. *Arch Dis Child* 1997;76:254–8.
138. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:280–3.
139. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2069–73.
140. Omari TI, Rommel N, Staunton E. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr* 2004;145:194–200.
141. Meining A, Classen M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2692–7.
142. Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Arch Intern Med* 2006;166:965–71.
143. Castiglione F, Emde C, Armstrong D. Oesophageal pHmetry:should meals be standardized? *Scand J Gastroenterol* 1992;27:350–4.

144. Bulat R, Fachnie E, Chauhan U. Lack of effect of spearmint on lower oesophageal sphincter function and acid reflux in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:805–12.
145. Brazer SR, Onken JE, Dalton CB. Effect of different coffees on esophageal acid contact time and symptoms in coffee-sensitive subjects. *Physiol Behav* 1995;57:563–7.
146. Pehl C, Pfeiffer A, Wendl B. The effect of decaffeination of coffee on gastro-oesophageal reflux in patients with reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:483–6.
147. Wendl B, Pfeiffer A, Pehl C. Effect of decaffeination of coffee or tea on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:283–7.
148. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988;83:633–6.
149. Allen ML, Mellow MH, Robinson MG. The effect of raw onions on acid reflux and reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 1990;85:377–80.
150. Vandenplas Y, De Wolf D, Sacre L. Influence of xanthines on gastroesophageal reflux in infants at risk for sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1986;77:807–10.
151. Austin GL, Thiny MT, Westman EC. A very low-carbohydrate diet improves gastroesophageal reflux and its symptoms. *Dig Dis Sci* 2006;51:1307–12.
152. Piesman M, Hwang I, Maydonovitch C. Nocturnal reflux episodes following the administration of a standardized meal. Does timing matter? *Am J Gastroenterol* 2007;102:2128–34.
153. Gerson LB. A little weight gain, how much gastroesophageal reflux disease? *Gastroenterology* 2006;131:1644–6.
154. Peluso L, Vanek VW. Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract* 2007;22:22–8.

155. Jacobson BC, Somers SC, Fuchs CS. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N Engl J Med* 2006;354:2340–8.
156. El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut* 2008;57:281–4.
157. Veugeliers PJ, Porter GA, Guernsey DL. Obesity and lifestyle risk factors for gastroesophageal reflux disease, Barrett esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2006;19:321–8.
158. Whiteman DC, Sadeghi S, Pandeya N. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut* 2008;57:173–80.
159. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG. Walking and chewing reduce postprandial acid reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:151–5.
160. Moazzez R, Bartlett D, Anggiansah A. The effect of chewing sugar free gum on gastro-esophageal reflux. *JDent Res* 2005;84:1062–5.
161. Smoak BR, Koufman JA. Effects of gum chewing on pharyngeal and esophageal pH. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1117–9.
162. Johnson LF, DeMeester TR. Evaluation of elevation of the head of the bed, bethanechol, and antacid form tablets on gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1981;26:673–80.
163. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci* 1988;33:518–22.
164. Stanciu C, Bennett JR. Effects of posture on gastro-oesophageal reflux. *Digestion* 1977;15:104–9.
165. Ferreira CT, Carvalho Ed, Sdepanian L, Morais MB, Vieira MC, Silva LR. Gastroesophageal reflux disease: exaggerations, evidence and clinical practice. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:105-118.
166. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child*. 1984;59:842–847.

167. Iacono G, Carroccio A, Montalto G. Magnesium hydroxide and aluminum hydroxide in the treatment of gastroesophageal reflux. *Minerva Pediatr* 1991;43:797–800.
168. Tsou VM, Young RM, Hart MH, Vanderhoof JA. Elevated plasma aluminum levels in normal infants receiving antacids containing aluminum. *Pediatrics*. 1991;87:148–151.
169. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Aluminum toxicity in infants and children. *Pediatrics*. 1996;97:413–416.
170. Woodard-Knight L, Fudge A, Teubner J. Aluminium absorption and antacid therapy in infancy. *J Paediatr Child Health* 1992;28:257–9.
171. Sedman A. Aluminum toxicity in childhood. *Pediatr Nephrol*. 1992;6:383–393.
172. Friedman JA, Carroll JC, Bergstrom WH. Antacid-induced hypophosphatemic rickets. *Drug Nutr Interact* 1985;3:197–9.
173. Beall DP, Henslee HB, Webb HR. Milk-alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci* 2006;331:233–42.
174. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thomson M. Effect of Gaviscon Infant on gastro oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child* 2005;90:460–3.
175. Le Luyer B, Mougnot JF, Mashako L, Chapoy P, Olives JP, Morali A et al. Multicenter study of sodium alginate in the treatment of regurgitation in infants. *Ann Pediatr (Paris)* 1992;39:635–40.
176. Greally P, Hampton FJ, MacFadyen UM. Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1992;67:618–21.
177. Buts JP, Barudi C, Otte JB. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children. *Eur J Pediatr* 1987;146:156–8.

178. Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. *Curr Med Res Opin* 1999;15:160–8.
179. Simon B, Ravelli GP, Goffin H. Sucralfate gel versus placebo in patients with non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:441–6.
180. Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *Am J Med* 1989;86:73–6.
181. Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:196–202.
182. Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003:CD002300.
183. Rode H, Stunden RJ, Millar AJ. Esophageal pH assessment of gastroesophageal reflux in 18 patients and the effect of two prokinetic agents: cisapride and metoclopramide. *J Pediatr Surg* 1987;22:931–4.
184. Perrio M, Voss S, Shakir SA. Application of the Bradford Hill criteria to assess the causality of cisapride-induced arrhythmia: a model for assessing causal association in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2007;30:333–46.
185. Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics* 2006;118:746–52.
186. Tolia V, Calhoun J, Kuhns L. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr* 1989;115:141–5.
187. Machida HM, Forbes DA, Gall DG. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr* 1988;112:483–7.

188. Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:79–81.
189. Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr* 1992;121:983–5.
190. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol*.2005;59:725-9.
191. Vieira MC, Miyague NI, Van Steen K, Salvatore S, Vandenplas Y. Effects of domperidone on QTc interval in infants. *Acta Paediatr* 2012;101:494-6.
192. Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Safety* 2010;33:1003-1014.
193. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, Mc Quay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010;19:881-888.
194. Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, Mounard J, Léké A. Effect of domperidone on QT interval in neonates. *J Pediatr* 2008;153:663–6.
195. Rocha CM, Barbosa MM. QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant. *Pediatr Cardiol* 2005;26:720–3.
196. Di Lorenzo C. Gastroesophageal reflux: not a time to “relax”. *J Pediatr* 2006;149:436–8.
197. Vela MF, Tutuian R, Katz PO. Baclofen decreases acid and non-acid post-prandial gastro-oesophageal reflux measured by combined multichannel intraluminal impedance and pH. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:243–51.

198. Omari TI, Benninga MA, Sansom L. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2006;149:468–74.
199. Kawai M, Kawahara H, Hirayama S. Effect of baclofen on emesis and 24-hour esophageal pH in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:317–23.
200. Orenstein SR, Lofton SW, Orenstein DM. Bethanechol for pediatric gastroesophageal reflux: a prospective, blind, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1986;5:549-55.
201. Sondheimer JM, Mintz HL, Michaels M. Bethanechol treatment of gastroesophageal reflux in infants: effect on continuous esophageal pH records. *J Pediatr*. 1984;104:128-31.
202. Euler AR. Use of bethanechol for the treatment of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1980;96:321–4.
203. Shafrir Y, Levy Y, Beharab A. Acute dystonic reaction to bethanechol a direct acetylcholine receptor agonist. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:646–8.
204. Strickland AD, Chang JH. Results of treatment of gastroesophageal reflux with bethanechol. *J Pediatr*. 1983;103:311-5.
205. Ericson JE, Arnold C, Cheeseman J, Cho J, Kaneko S, Wilson E, Best Pharmaceuticals for Children Act–Pediatric Trials Network Administrative Core Committee. Use and safety of erythromycin and metoclopramide in hospitalized infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:334-9.
206. Ng SC, Gomez JM, Rajadurai VS, Saw SM, Quak SH. Establishing enteral feeding in preterm infants with feeding intolerance: a randomized controlled study of low-dose erythromycin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37:554-8.

207. Champion G, Richter JE, Singh S, Schan C, Nellans H. Effects of oral erythromycin on esophageal pH and pressure profiles in patients with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 1994;39:129-37.
208. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease:a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798-810.
209. McCarty-Dawson D, Sue SO, Morrill B. Ranitidine versus cimetidine in the healing of erosive esophagitis. *Clin Ther* 1996;18:1150-60.
210. Stacey JH, Mioceovich ML, Sacks GE. The effect of ranitidine (as effervescent tablets) on the quality of life of GORD patients. *Br J Clin Pract* 1996;50:190-4.
211. Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991;151:2394-400.
212. Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis:a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997;25:51-5.
213. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children:an Italian multicentric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:150-6.
214. Kelly DA. Do H<sub>2</sub> receptor antagonists have a therapeutic role in childhood? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:270-6.
215. Mallet E, Mouterde O, Dubois F. Use of ranitidine in young infants with gastro-oesophageal reflux. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:641-2.
216. Khan M, Santana J, Donnellan C, Preston C, Moayyedi P. Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD003244.

217. van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, Lau J. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD002095.
218. Hyman PE, Garvey TQ 3rd, Abrams CE. Tolerance to intravenous ranitidine. *J Pediatr* 1987;110:794–6.
219. Nwokolo CU, Smith JT, Gavey C. Tolerance during 29 days of conventional dosing with cimetidine, nizatidine, famotidine or ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:S29–45.
220. Wilder-Smith CH, Ernst T, Gennoni M. Tolerance to oral H2- receptor antagonists. *Dig Dis Sci* 1990;35:976–83.
221. Orenstein SR, Shalaby TM, Devandry SN. Famotidine for infant gastro-oesophageal reflux:a multi-centre, randomized, placebo-controlled, withdrawal trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1097–107.
222. Ribeiro JM, Lucas M, Baptista A. Fatal hepatitis associated with ranitidine. *Am J Gastroenterol* 2000;95:559–60.
223. Garcia Rodriguez LA, Wallander MA, Stricker BH. The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid-suppressing anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:183–8.
224. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ* 1994;308:503–6.
225. Ward RM, Kearns GL. Proton Pump Inhibitors in Pediatrics:Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Pharmacogenetics, and Pharmacodynamics. *Pediatr Drugs* 2013;15:119–131.
226. Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:441-66.
227. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors:what the practising physician needs to know. *Drugs.* 2003;63:2739-54.

228. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Proton Pump Inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:25-35.
229. Chen IL, Gao WY, Johnson AP, Niak A, Troiani J, Korvick J, et al. Proton Pump Inhibitor Use in Infants:FDA Reviewer Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54:8-14.
230. Hunt RH. Review article:the unmet needs in delayed-release proton-pump inhibitor therapy in 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:S10–9.
231. Devlin JW, Welage LS, Olsen KM. Proton pump inhibitor formulary considerations in the acutely ill. Part 1:Pharmacology, pharmacodynamics, and available formulations. *Ann Pharmacother*. 2005;39:1667-77.
232. Devlin JW, Bakshi A, Bungay K, Olsen KM. An in vitro comparison of different providers to deliver four proton pump inhibitor products through a feeding tube. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1603-11.
233. Sostek MB, Chen Y, Skammer W, Winter H, Zhao J, Andersson T. Esomeprazole administered through a nasogastric tube provides bioavailability similar to oral dosing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:581-6.
234. Fock KM, Ang TL, Bee LC, Lee EJ. Proton pump inhibitors:do differences in pharmacokinetics translate into differences in clinical outcomes? *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:1-6.
235. Tolia V, Youssef NN, Gilger MA, Traxler B, Illueca M. Esomeprazole for the Treatment of Erosive Esophagitis in Children:An International, Multicenter, Randomized, Parallel-Group, Double-Blind (for Dose) Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60:S24-30.
236. Omari T, Davidson G, Bondarov P. Pharmacokinetics and acidsuppressive effects of esomeprazole in infants 1-24 months old with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:530–7.

237. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis:a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656–65.
238. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J et al. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients:a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1249–58.
239. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, Hilz SW, Black E, Modlin IM et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2008;135:1383–91.
240. Zhao J, Li J, Hamer-Maansson JE. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in children aged 1 to 11 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease:a randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28:1868–76.
241. Andersson T, Hassall E, Lundborg P. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3101–6.
242. Tolia V, Fitzgerald J, Hassall E. Safety of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S300–7.
243. Gremse D, Winter H, Tolia V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lansoprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:S319–26.
244. Emerson CR, Marzella N. Dexlansoprazole:A proton pump inhibitor with a dual delayed-release system. *Clin Ther* 2010;32:1578-96.

245. Vakily M, Zhang W, Wu J, Atkinson SN, Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:627-38.
246. Kukulka M, Wu J, Perez MC. Pharmacokinetics and safety of dexlansoprazole MR in adolescents with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:41-7.
247. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L. Clinical Trial. Dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with Dual Delayed Release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:742-54.
248. Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:597-604.
249. Hassall E, Owen D, Kerr W. Gastric histology in children treated with proton pump inhibitors (PPIs) long-term. *Gastroenterology* 2008;134:A174.
250. Drut R, Altamirano E, Cueto Rua E. Omeprazole-associated changes in the gastric mucosa of children. *J Clin Pathol* 2008;61:754-6.
251. Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:658-62.
252. Hassall E. for the International Pediatric Omeprazole Study Group. Omeprazole for maintenance therapy of erosive esophagitis in children. *Gastroenterology* 2000;118:A658.
253. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-60.

254. Dial S, Delaney JA, Barkun AN. Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989–95.
255. Canani RB, Cirillo P, Roggero P. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006;117:817–20.
256. Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1418–23.
257. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:137–42.
258. Saiman L, Ludington E, Dawson JD. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119
259. Ito T, Jensen RT. Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:448-57
260. Fujimori S. What are the effects of proton pump inhibitors on the small intestine? *World J Gastroenterol.* 2015;21:6817-9.
261. Wallace JL, Syer S, Denou E, de Palma G, Vong L, McKnight W, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology.* 2011;141:1314-22.
262. Sieczkowska A, Landowski P, Zagodzón P, Kaminska B, Lifschitz C. Small Bowel Bacterial Overgrowth Associated with Persistence of Abdominal Symptoms in Children Treated with a Proton Pump Inhibitor. *J Pediatr.* 2015;166:1310-1312.
263. Diesner SC, Knittelfelder R, Krishnamurthy D, Pali-Schöll I, Gajdzik L, Jensen-Jarolim E, et al. Dose-dependent food allergy induction against ovalbumin under acid-suppression: a murine food allergy model. *Immunol Lett.* 2008;121:45-51.

264. Li H, Meng L, Liu F, Wei JF, Wang YQ. H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitors:a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2013;23:99-111.
265. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of S-tenatoprazole-Na 30 mg, 60 mg and 90 mg vs. esomeprazole 40 mg in healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:648-57.
266. Hunt RH, Armstrong D, Yaghoobi M, James C, Chen Y, Leonard J, et al. Predictable prolonged suppression of gastric acidity with a novel proton pump inhibitor AGN 201904-Z. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:187-99.
267. Shin JS, Lee JY, Cho KH, Park HL, Kukulka M, Wu JT, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of oral doses of ilaprazole 10, 20 and 40 mg and esomeprazole 40 mg in healthy subjects:a randomised, open-label crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:548-61.
268. Ji XQ, Du JF, Chen G, Chen G, Yu B. Efficacy of ilaprazole in the treatment of duodenal ulcers:a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5119-23.
269. Parekh PJ, Oldfield EC 4th, Johnson DA. Treatment of gastroesophageal reflux disease:two new oral formulations dexlansoprazole MR and esomezol (esomeprazole strontium). *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1215-22.
270. Chowars Y, Atarot T, Pratha VS, Fass R. The effect of once daily omeprazole and succinic acid (VECAM) vs once daily omeprazole on 24-h intragastric pH. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:426-431.
271. Chowars Y, Atarot T, Kostadinov A. PPI activity is optimized by VB101, a parietal cell activator. *Gastroenterology* 2008;134:A172.
272. Orexo announces results confirming the clinical profile of OX17 in reflux disease (GERD). Available from URL:<http://www.orexo.com/en/Investor-Relations/Press-releases/?guid=341021>.
273. Dutta U, Armstrong D. Novel pharmaceutical approaches to reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2013;42:93-117.

274. Sorba G, Galli U, Cena C. A new furoxan NO-donor rabeprazole derivative and related compounds. *Chembiochem* 2003;4:899-903.
275. Vela MF. Medical treatments of GERD: the old and new. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:121-33.
276. Maradey-Romero C, Fass R. New and Future Drug Development for Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil* 2014;20:6-16.
277. Scott DR, Munson KB, Marcus EA, Lambrecht NW, Sachs G. The binding selectivity of vonoprazan (TAK-438) to the gastric H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> - ATPase. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:1315-26.
278. Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, Nishimura A, Komura E, Araki T, Shiramoto M. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects - a randomised open-label cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:719-30.
279. Kuo P, Holloway RH. Beyond acid suppression: new pharmacologic approaches for treatment of GERD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:175-80.
280. Lehmann. "Novel treatments of GERD: focus on the lower esophageal sphincter," *Eur Rev for Med and Pharmacol Sci* 2008;12:103-110.
281. Boeckxstaens GE, Beaumont H, Hatlebakk JG, Silberg DG, Björck K, Karlsson M, et al. A novel reflux inhibitor lesogaberan (AZD3355) as add on treatment in patients with GORD with persistent reflux symptoms despite proton pump inhibitor therapy: a randomised placebo-controlled trial. *Gut* 2011;60:1182-8.
282. Beaumont H, Smout A, Aanen M, Rydholm H, Lei A, Lehmann A, et al. The GABA (B) receptor agonist AZD9343 inhibits transient lower oesophageal sphincter relaxations and acid reflux in healthy volunteers: a phase I study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:937-46.

283. Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT<sub>4</sub> agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:745-67.
284. Camilleri M, Vazquez-Roque MI, Burton D, Ford T, McKinzie S, Zinsmeister AR. Pharmacodynamic effects of a novel prokinetic 5-HT receptor agonist, ATI-7505, in humans. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19:30-8.
285. Zhuang ZH, Zou FM, Tang DP, Zhuang JY, Wei JJ, Yang LY. The 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist mosapride attenuates inflammation of reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 2014;61:115-9
286. Kim YS, Kim TH, Choi CS. Effect of itopride, a new prokinetic in patients with mild GERD: a pilot study. *World J Gastroenterol* 2005;11:4210-4214.
287. Kessing BF, Smout AJ, Bennink RJ, Kraaijpoel N, Oors JM, Bredenoord AJ. Prucalopride decreases esophageal acid exposure and accelerates gastric emptying in healthy subjects. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:1079-86.
288. Choung RS, Locke GR 3rd, Francis DD, Katzka D, Winkle PJ, Orr WC, et al. Novel partial 5HT<sub>3</sub> agonist pumosetrag reduces acid reflux events in uninvestigated GERD patients after a standard refluxogenic meal: a randomized, double-blind, placebo-controlled pharmacodynamic study. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:13-20.
289. Choung RS, Ferguson DD, Murray JA, Kammer PP, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, et al. A novel partial 5HT<sub>3</sub> agonist DDP733 after a standard refluxogenic meal reduces reflux events: a randomized, double-blind, placebo-controlled pharmacodynamic study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:404-11.
290. Hershovici T, Achem SR, Jha LK, Fass R. Systematic review: the treatment of noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:5-14.

291. Kort ME, Kym PR. TRPV1 antagonists:clinical setbacks and prospects for future development. *Prog Med Chem* 2012;51:57-70.
292. Kort ME, Kym PR. TRPV1 antagonists:clinical setbacks and prospects for future development. *Prog Med Chem* 2012;51:57-70.
293. Krarup AL, Ny L, Astrand M. Randomised clinical trial:the efficacy of a transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AZD1386 in human oesophageal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;22:1113-1122.
294. Frazzoni M, Piccoli M, Conigliaro R, Frazzoni L, Melotti G. Laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:14272-9.
295. Blanco FC, Davenport KP, Kane TD. Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Surg Clin North Am.* 2012;92:541-58.
296. Kane TD, Brown MF, Chen MK; Members of the APSA New Technology Committee. Position paper on laparoscopic antireflux operations in infants and children for gastroesophageal reflux disease. American Pediatric Surgery Association. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1034-40.
297. Kane TD. Laparoscopic Nissen fundoplication. *Minerva Chir.* 2009;64:147-57.
298. Hamdy E, El Nakeeb A, Hamed H, El Hemaly M, ElHak NG. Outcome of laparoscopic Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease in non-responders to proton pump inhibitors. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:1557-62.
299. Kellokumpu I, Voutilainen M, Haglund C, Färkkilä M, Roberts PJ, Kautiainen H. Quality of life following laparoscopic Nissen fundoplication:assessing short-term and long-term outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013;19:3810-8.
300. Humphries LA, Hernandez JM, Clark W, Luberic K, Ross SB, Rosemurgy AS. Causes of dissatisfaction after laparoscopic fundoplication:the impact of new symptoms, recurrent symptoms, and the patient experience. *Surg Endosc.* 2013;27:1537-45.

301. Yang H, Meun C, Sun X, Watson DI. Outcome following management of dysphagia after laparoscopic anti-reflux surgery. *World J Surg.* 2012;36:838-43.
302. Borie F, Glaise A, Pianta E, Veyrac M, Millat B. Long-term quality-of-life assessment of gastrointestinal symptoms before and after laparoscopic Nissen fundoplication. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:397-402.
303. Martin K, Deshaies C, Emil S. Outcomes of pediatric laparoscopic fundoplication:A critical review of the literature. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:97-102.
304. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Stomp W, Zwaveling S, Fischer K, Houwen RH, et al The effects and efficacy of antireflux surgery in children with gastroesophageal reflux disease:a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:1872-8.
305. Esposito C, De Luca C, Alicchio F, Giurin I, Miele E, Staiano AM, Settini A. Long-term outcome of laparoscopic Nissen procedure in pediatric patients with gastroesophageal reflux disease measured using the modified QPSG Roma III European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition's questionnaire. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22:937-40.
306. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Zwaveling S, Houwen RH, Siersema PD, van der Zee DC. Laparoscopic Thal fundoplication in children:a prospective 10 to 15 year follow-up study. *Ann Surg.* 2014;259:388-93.
307. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Stomp W, Zwaveling S, Fischer K, Houwen RH et al. The effects and efficacy of antireflux surgery in children with gastroesophageal reflux disease:a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:1872-8.
308. Baerg J, Thorpe D, Bultron G, Vannix R, Knott EM, Gasior AC et al. A multicenter study of the incidence and factors associated with redo Nissen fundoplication in children. *J Pediatr Surg.* 2013;48:1306-11.

309. Loots C, van Herwaarden MY, Benninga MA, VanderZee DC, van Wijk MP, Omari TI. Gastroesophageal reflux, esophageal function, gastric emptying, and the relationship to dysphagia before and after antireflux surgery in children. *J Pediatr*. 2013;162:566-573.
310. Lopez-Fernandez S, Hernandez F, Hernandez-Martin S, Dominguez E, Ortiz R, De La Torre C et al. Failed Nissen fundoplication in children: causes and management. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24:79-82.
311. Lopez M, Kalfa N, Forgues D, Guibal MP, Galifer RB, Allal H. Laparoscopic redo fundoplication in children: failure causes and feasibility. *J Pediatr Surg*. 2008;43:1885-90.
312. Rothenberg SS. Two decades of experience with laparoscopic Nissen fundoplication in infants and children: a critical evaluation of indications, technique and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2013;23:791-4.
313. Fyhn TJ, Knatten CK, Edwin B, Schistad O, Aabakken L, Kjosbakken H et al. Randomized Controlled Trial of Laparoscopic and Open Nissen Fundoplication in Children. *Ann Surg*. 2015;261:1061-7.
314. Papandria D, Goldstein SD, Salazar JH, Cox JT, McIltrout K, Stewart FD et al. A randomized trial of laparoscopic versus open Nissen fundoplication in children under two years of age. *J Pediatr Surg*. 2015;50:267-71.
315. Kubiak R, Böhm-Sturm E, Svoboda D, Wessel LM. Comparison of long-term outcomes between open and laparoscopic Thal fundoplication in children. *J Pediatr Surg*. 2014;49:1069-74.
316. Rhee D, Zhang Y, Chang DC, Arnold MA, Salazar-Osuna JH, Chrouser K et al. Population-based comparison of open vs laparoscopic esophagogastric fundoplication in children: application of the Agency for Healthcare Research and Quality pediatric quality indicators. *J Pediatr Surg*. 2011;46:648-54.
317. Fox D, Morrato E, Campagna EJ, Rees DI, Dickinson LM, Partrick DA et al. Outcomes of laparoscopic versus open fundoplication in children's hospitals: 2005-2008. *Pediatrics*. 2011;127:872-80.

318. Buratti S, Kamenwa R, Dohil R, Collins D, Lavine JE. Esophagogastric disconnection following failed fundoplication for the treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children with severe neurological impairment. *Pediatr Surg Int.* 2004;20:786-90.
319. Danielson PD, Emmens RW. Esophagogastric disconnection for gastroesophageal reflux in children with severe neurological impairment. *J Pediatr Surg.* 1999;34:84-6.
320. Hopkins J, Switzer NJ, Karmali S. Update on novel endoscopic therapies to treat gastroesophageal reflux disease: A review. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;25;7:1039-44.
321. Chen S, Jarboe MD, Teitelbaum DH. Effectiveness of a transluminal endoscopic fundoplication for the treatment of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Pediatr Surg Int.* 2012;28:229-34.
322. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, Pappas A, Schmidt-Choudhury A, Köhler H, et al. Detection of gastroesophageal reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr.* 2011;158:650-654.
323. Spencer J. Prolonged pH recording in the study of gastro-oesophageal reflux. *Br J Surg* 1969;56:912-4.
324. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil* 1991;3:151-62.
325. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:S1-31.
326. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes (2<sup>a</sup> ed.). *Oxford: Oxford University Press, 1997.*

327. Puig-Junoy J, Ortún-Rubio V, Pinto-Prades JL. Los costes en la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Aten Primaria* 2001;27:186-89.
328. Centro de estudios del sindicato médico de Granada. Diferencias retributivas de los médicos de hospital españoles en 2.014 y recortes desde 2.009. Disponible en: <http://simeg.org/wp/wp-content/uploads/2015/07/Retribuciones-Hospital-2015.pdf>
329. Ley de presupuestos de la Comunidad Autónoma canaria 2.015. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/hacienda/dgplani/presupuestos/2015/>
330. Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, Villirillo A, Boscarelli G, Mappa L, et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected esophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:154-60.
331. Noviello C, Romano M, Mariscoli F, De Benedictis FM, Martino A, Cobellis G. Esophageal multichannel intraluminal impedance and pH monitoring in children: indications and limits. *Minerva Pediatr* 2014;66:287-91.
332. Blasco-Alonso J, Yun-Castilla C, Girón F, Peláez-Cantero MJ, Serrano-Nieto J, Navas-López VM et al. Esophageal multichannel intraluminal impedance and pH testing in the study of apparent life threatening episode incidents in infants. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:159-64.
333. Granero R, Moya MJ, Cabo JA, Fernández I, Tuduri I, López-Alonso M. Importancia de la impedanciometría esofágica en el diagnóstico de los episodios aparentemente letales. *Cir Pediatr* 2008;21:11-14.
334. Mattioli G, Pini-Prato A, Gentilino V, Caponcelli E, Avanzini S, Parodi S et al. Esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients. Preliminary experience with 50 cases. *Dig Dis Sci* 2006;51:2341-47.

335. Pilic D, Hankel S, Koerner-Rettberg C, Hamelmann E, Schmidt-Choudhury A. The role of baseline impedance as a marker of mucosal integrity in children with gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:785-93.
336. van Rhijn BD, Kessing BF, Smout AJ, Bredenoord AJ. Oesophageal baseline impedance values are decreased in patients with eosinophilic oesophagitis. *United European Gastroenterol J* 2013;1:242-8.
337. Farré R, Blondeau K, Clement D, Vicario M, Cardozo L, Vieth M et al. Evaluation of esophageal mucosa integrity by the intraluminal impedance technique. *Gut* 2011;60:885-92.
338. De Bortoli N, Nacci A, Savarino E, Martinucci I, Bellini M, Fattori B et al. How many cases of laryngopharyngeal reflux suspected by laryngoscopy are gastroesophageal reflux disease-related? *World J Gastroenterol* 2012;18:4363-70.
339. Jetté ME, Gaumnitz EA, Birchall MA, Welham NV, Thibeault SL. Correlation between reflux and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in untreated volunteers. *Laryngoscope* 2014;124:2345-51.
340. Vandenplas I, Salvatore S, Vieira MC, Hauser B. Will esophageal impedance replace pH monitoring? *Pediatrics* 2007;119:118-122.
341. Currie GR, Donaldson C, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW, Drummond MF et al. Willingness to pay for what? A note on alternative definitions of healthcare program benefits for contingent valuation studies. *Med Decis Making* 2002;22:493-7.
342. Hutton J and Brown RE. Use of economic evaluation in decision making: what needs to change? *Value in Health* 2002;5:65-6.



