

TRABAJOS ORIGINALES

# Impedanciometría esofágica multicanal y pHmetría en el estudio del episodio de riesgo vital aparente del lactante

Javier Blasco-Alonso<sup>1</sup>, Cristina Yun Castilla<sup>2</sup>, Francisco Girón Fernández-Crehuet<sup>1</sup>, M.<sup>a</sup> José Peláez Cantero<sup>2</sup>, Juliana Serrano Nieto<sup>1</sup>, Víctor Manuel Navas-López<sup>1</sup> y Carlos Sierra Salinas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC Pediatría y <sup>2</sup>UGC Pediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga

## RESUMEN

**Introducción:** la pHmetría convencional de 24 horas constituye el patrón de oro para el diagnóstico de episodios de riesgo vital aparente (ALTE). La impedanciometría intraluminal multicanal (IIM) puede aportar ventajas en el lactante.

**Objetivos:** comparación de los resultados de IIM y pHmetría en los pacientes sometidos a IIM-pHmetría en el periodo de estudio por causa de estudio de ALTE.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de IIM-pHmetrías realizadas en nuestro servicio a lactantes < 12 meses de edad ingresados por ALTE durante tres años.

**Resultados:** 39 pacientes estudiados. La pHmetría registró 2.692 reflujos, con medianas de 24 (IQ: 15-44) reflujos/paciente, índice de reflujo de 1,30 (IQ: 0,80-2,60) reflujos/hora, 1 (IQ: 0-4) episodio de reflujo > 5 min por paciente y aclaramiento de 1,20 (IQ: 0,70-2,20) min/reflujo. Por pHmetría 14 niños (35,9 %) fueron diagnosticados de RGE. Mediante IIM se registraron 8.895 eventos; 3.219 fueron reflujos, con mediana de 75 (IQ: 54-111) reflujos/paciente, 1,30 (IQ: 1,3-2,6) reflujos/hora. Mediante IIM-pHmetría, la media de reflujos ácidos por paciente fue de 21,60 (DE 15,21), débilmente ácidos 67,33 (DE 32,09) y no ácidos 3,34 (DE 7,23), pudiéndose diagnosticar finalmente a 33 pacientes de RGE.

**Conclusiones:** la asociación de IIM y pHmetría proporciona información adicional que mejora el rendimiento diagnóstico, sin suponer ningún riesgo adicional para el paciente. Los reflujos no ácidos/débilmente ácidos, los cuales no son detectados mediante pHmetría, suponen un porcentaje elevado, sobre todo en lactantes; esto tiene gran importancia diagnóstica en el estudio del ALTE. Aún son necesarios estudios para valorar la normalidad en IIM en pacientes pediátricos.

**Palabras clave:** Impedanciometría esofágica. pHmetría. Reflujo gastroesofágico. Infancia.

## ABSTRACT

**Introduction:** The conventional 24-hour pH monitoring is the gold standard for the diagnosis of gastro-esophageal reflux (GER), a possible cause of Apparent Life Threatening Episodes (ALTE). However, multichannel intraluminal impedance (MII) may provide advantages.

**Objectives:** Comparison of the results of MII and pH monitoring in patients undergoing MII-pH monitoring in the 3-year study period because of having suffered from ALTE.

**Material and methods:** Prospective study of MII-pH monitoring performed in our unit to infants < 12 months of age admitted for ALTE for a 3-year period.

**Results:** Thirty nine patients studied. 2,692 pH monitoring episodes, with median of 24 (IQ: 15-44) episodes/patient, 1.30 (IQ: 0.80-2.60) reflux/hour, 1 (IQ: 0-4) reflux episode > 5 min per patient and clearance of 1.20 (IQ: 0.70-2.20) min/reflux. With pH monitoring analysis, 14 children (35.9 %) could have been diagnosed as GER (8 mild, 4 moderate and 2 severe) based on the classical criteria. MII identified a total of 8,895 events; only 3,219 among them were refluxes, with a median of 75 (IQ: 54-111) per patient, 1.30 (IQ: 1.3-2.6) episodes/hour. With MII-pH monitoring combination there were 21.60 (SD 15.21) acid reflux episodes, 67.33 weekly acid (SD 32.09) and 3.34 (SD 7.23) non-acid, being finally diagnosed 33 patients as GER.

**Conclusions:** The association of pH monitoring and MII provides additional information that improves GER diagnostic performance without posing any additional risk to the infant patient. The non-acid/weekly acid refluxes, not detected by pH monitoring, account for a high percentage of episodes, this may have diagnostic and therapeutic significance, especially in infants. Further studies are needed to assess the normality of MMI in pediatric patients.

**Key words:** Esophageal impedance. pH testing. Gastroesophageal reflux. Childhood.

Recibido: 03-07-2013  
Aceptado: 13-03-2014

Correspondencia: Javier Blasco Alonso. Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil, UGC Pediatría. Hospital Universitario Materno-Infantil Carlos Haya de Málaga. Avda. Arroyo de los Ángeles, s/n. 29011 Málaga  
e-mail: javierblascoalonso@yahoo.es

Blasco-Alonso J, Yun Castilla C, Girón Fernández-Crehuet F, Peláez Cantero MJ, Serrano Nieto J, Navas-López VM, Sierra Salinas C. Impedanciometría esofágica multicanal y pHmetría en el estudio del episodio de riesgo vital aparente del lactante. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:159-164.

## INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) ácido se ha considerado como principal causante de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) del lactante (1), pudiendo manifestarse por síntomas digestivos o extradigestivos, como son las pausas de apnea y episodios de riesgo vital aparente (ERVA o, en inglés, ALTE) (2), descrito como episodio brusco e inesperado en el lactante que alarma al observador, debido a que representa una situación de muerte inminente o real que se caracteriza por apnea, cambios en el color (cianosis, rubicundez, palidez) y/o cambios en el tono muscular, además requiriendo intervención del cuidador. Existe regurgitación recurrente en un 60 % a 70 % de los pacientes con ALTE, siendo la pHmetría esofágica anormal en un 40 % a 80 % de casos. La relación entre RGE y apnea obstructiva o mixta es más convincente cuando está despierto, en posición supina o fue alimentado en la hora previa. Han sido empleadas múltiples técnicas para catalogar el reflujo, permitiendo medir y cuantificar el problema básico, es decir, el tiempo de exposición del esófago distal al jugo gástrico; además se busca valorar si los síntomas del paciente se correlacionan con los episodios de exposición al jugo gástrico (3).

Por similitud a lo estudiado en la apnea de la prematuridad (4), los lactantes que han presentado un ALTE constituyen un grupo heterogéneo derivado de múltiples patologías, siendo en general diagnosticados de una patología subyacente la mitad de ellos, siendo el RGE uno de las principales causas (5). En estudios recientes se concluye que, a pesar de lograr en los últimos años un descenso en la incidencia de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), principalmente tras la reducción de la prevalencia de la posición de prono para dormir, la frecuencia de ingresos hospitalarios por ALTE permanece sin cambios (6); hay un grupo de estos lactantes que quedan "sin causa explicable", siendo ellos los que más incidencia tendrán de muerte súbita, oscilando esta entre el 0,5-7 % según distintos autores (6,7). Sin embargo, es imaginable que todo lactante que ha presentado un ALTE debe tener una causa, aunque a veces no podamos descubrirla; de ahí la necesidad de un estudio amplio en este grupo de lactantes con el fin de descartar el RGE como etiología, lo que hace preguntarnos si la asociación de pHmetría e IIM mejorará esta rentabilidad diagnóstica. La aparición de un ALTE está vinculada con la existencia de RGE en alrededor del 20 % de casos.

Entre los años 2000 y 2005, la incidencia anual de diagnóstico de ERGE en lactantes menores de un año se ha triplicado (3,4 % a 12,3 %), por lo que se necesitan estudios que pongan en valor la asociación IIM-pHmetría en esta edad (8).

La pHmetría de 24 horas ha sido definida como el patrón de oro para el diagnóstico del RGE (9), pero en diversos estudios se apunta que, entre los lactantes que consulta en las unidades de urgencias por un ALTE, una gran parte tienen al menos un parámetro de la pHmetría alterado (10),

pero eso puede llevarnos en ocasiones a sobrediagnosticar el RGE como causa principal (11).

La impedanciometría intraluminal multicanal (IIM)-pHmetría puede aportar ventajas al detectar reflujos ácidos y no ácidos, el aclaramiento de estos y su alcance en el esófago proximal. Es un método que puede lograr alta sensibilidad para la detección de todos los tipos de episodios de reflujo, permitiendo detectar cualquier flujo retrógrado del material del estómago y distinguirlo de una deglución. El reflujo es mejor detectado por impedancia y su acidez es caracterizada por la pHmetría. Del mismo modo, la combinación pHmetría-IIM permite caracterizar la composición del material refluído (líquido, gas o mixto) y el alcance del bolo en el esófago en base a sus distintos canales

## OBJETIVOS

Descripción de los datos epidemiológicos y clínicos de lactantes ingresados por ALTE y sometidos a IIM-pHmetría en el periodo de estudio y comparación de los resultados obtenidos mediante los dos métodos, valorando sensibilidad y especificidad de cada uno.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de las IIM-pHmetrías realizadas en nuestro servicio a lactantes menores de 1 año de edad ingresados en planta de hospitalización por haber presentado episodio aparentemente letal desde septiembre de 2008 hasta diciembre de 2011.

Se empleó el Monitor Ambulatorio Ohmega® (Medical Measurement Systems). El *software* incorpora análisis automático de sus registros e informes fáciles de leer e interpretar. El análisis de los datos obtenidos por el equipo puede ser analizado de acuerdo a los criterios y puntajes de Demeester y Boix-Ochoa. Se emplearon los catéteres de Monocrystal de Antimonio Single Use que constan de 6 canales para impedancia y 1 canal para pH; con el fin de averiguar la localización de la punta del electrodo se empleó la fórmula de Strobel ( $0,252 \times \text{longitud (cm)} + 5$ ) y posteriormente se comprobó con fluoroscopia, posicionándola a la altura de cuerpo vertebral de D7-D8 (aproximadamente 2 cuerpos por encima de diafragma). Se obtuvo consentimiento informado en todos los casos. Todos los estudios se hicieron en régimen de hospitalización. El cuidador del paciente permanecía presente durante las 24 h del registro y se le entregaba una hoja donde anotaba los horarios de ingesta y sueño, así como los de aparición de cualquier síntoma considerado anómalo (tos, vómitos, llanto...). Ningún paciente había recibido previamente tratamiento antiácido ni procinético. Todas las IIM-pHmetrías fueron inicialmente informadas por alguno de los tres facultativos de la Unidad, para ser posteriormente reinterpretadas todas por un mismo explorador.

En cuanto a la pHmetría, como patrón de oro para definir el RGE patológico, entre los parámetros determinados desde un inicio y llamados, por ello, "clásicos" se consideran los siguientes: número de episodios de reflujo (NR), número de episodios de reflujo superior a 5 minutos (NR > 5), episodio de reflujo más largo (DR + L), fracción de tiempo inferior a pH 4 o índice de reflujo (IR). Al tener una población de lactantes, para analizar los resultados de la prueba, se siguieron los estándares de normalidad publicados por Boix-Ochoa (12). También se han valorado otros parámetros: duración media de los episodios de reflujo (DMR), duración media de reflujo durante el sueño (DMRS), número de reflujos por hora (NR/h), tiempo medio de recuperación del pH o aclaramiento esofágico (Acl. E), reflujo alcalino (RA), área bajo la curva de pH < 4 (AC < 4) e índice oscilatorio (IO).

Posteriormente se estableció un diagnóstico de RGE o no en base a los resultados que aportaba el análisis de la impedanciometría y se comparó con los resultados en términos de diagnóstico obtenidos mediante pHmetría; para ello se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: reflujo por IIM (caída en la impedancia, en sentido retrógrado, de más del 50 % de la línea basal y en al menos los dos canales más distales); reflujo ácido (episodios de reflujo asociados a un descenso por debajo de 4 en la línea de pH); reflujo alcalino (episodios de reflujo asociados a un pH por encima de 7); índice de reflujo (número de reflujos por hora, considerándose patológico por encima del 4%). Para los resultados de la IIM se utilizaron estándares de normalidad publicados en niños más mayores y adultos jóvenes (13,14) al no disponer en la actualidad de los mismos en población de lactantes.

En base a la evolución clínica en planta de hospitalización y a todas las pruebas complementarias realizadas (ecocardiografía, ecografía de cráneo, radiología digestiva baritada y/o ecografía abdominal e IIM-pHmetría), en cada caso se emitió finalmente un diagnóstico: a) no hay RGE o es fisiológico y no relacionado con la clínica; y b) presencia de un RGE patológico probable causante del ALTE.

Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas en forma de porcentajes. Para el estudio de asociaciones estadísticas se utilizó el análisis simple o bivalente; se empleó el test de Shapiro-Wilk para averiguar la normalidad de la distribución o no; se utilizó las pruebas de la t de Student y la chi cuadrado para la comparación de variables paramétricas y los test de Mann-Whitney-Wilcoxon o McNemar como pruebas no paramétricas. La correlación entre variables se analizó mediante tests de Spearman y su asociación mediante la V de Cramer y el coeficiente Phi. Se consideró significativa una p menor de 0,05.

## RESULTADOS

Fueron evaluados 39 pacientes en ese periodo de 3 años. Un total de 25/39 fueron varones (64,1 %). La mediana de

edad fue de 3,52 meses (IQ: 1,22-4,80). Las medianas de peso y longitud fueron 4,66 kg (IQ: 3,30-5,42) y 55 cm (IQ: 51-60). La duración media de la exploración fue de 20,73 (DE 2,88) horas.

La pHmetría registró 2.692 reflujos (Tabla I), con unas medianas de 24 (IQ: 15-44) reflujos/paciente, un índice de reflujo o de exposición ácida de 1,30 (IQ: 0,80-2,60) reflujos/hora, 1 (IQ: 0-4) episodio de reflujo mayor de 5 min por paciente y un aclaramiento de 1,20 (IQ: 0,70-2,20) min/reflujo. Por pHmetría 14 niños (35,9 %) serían diagnosticados de RGE (8 leve, 4 moderado y 2 graves) en base a los criterios establecidos como "clásicos" en el apartado material y métodos.

Mediante IIM se registró un total de 8.895 eventos (Tabla I), de los cuales sólo 3.219 fueron reflujos, con una mediana de 75 (IQ: 54-111) reflujos por paciente, 1,30 (IQ: 1,3-2,6) episodios/hora. Un 73,67 % (intervalo de confianza al 95 % de 56,76 %-85,82 %) de los reflujos alcanzaron el electrodo central, denominado Z3, localizado a 6 cm de la punta del electrodo, lo que corresponde a la edad de nuestros pacientes a esófago medio; en ese punto el tiempo de aclaramiento fue de 4,2 min/reflujo (IQ: 2,40-5,20), frente a los 9,20 (IQ: 7,1-10,4) en el electrodo más distal (Z6), con diferencias estadísticamente significativas (p 0,001). Mediante IIM-pHmetría, la media de reflujos ácidos por paciente fue de 21,60 (DE 15,21), débilmente ácidos 67,33 (DE 32,09) y no ácidos 3,34 (DE 7,23) diagnosticándose a 33 pacientes de RGE.

Los parámetros analizados mediante IIM-pHmetría se exponen en la tabla I. El porcentaje de episodios de RGE detectados por pHmetría (2.692) fue de un 83,6 % respecto a IMM (3.219), habiendo diferencias estadísticamente significativas (p 0,001). Igualmente, si sólo tenemos en cuenta la prueba realizada sin valorar los datos clínicos, el número de pacientes diagnosticados de reflujo mediante IIM-pHmetría (33) es mayor de forma estadísticamente significativa (p < 0,0001) que el número de los diagnosticados por pHmetría convencional (14).

Al comparar la IIM con el teórico patrón de oro en cuanto a diagnóstico de RGE (pHmetría), se aprecia en nuestra serie (Tabla II) que presenta una sensibilidad de 100 %, una especificidad de 25 %, un VPP de 55,9 % y un VPN de 100 %, sin demostrarse relación estadísticamente significativa con los verdaderos diagnósticos finales.

Con los datos clínicos y de pruebas complementarias realizadas de cada paciente, tenemos un total de 18 casos que fueron finalmente diagnosticados de reflujo gastroesofágico como causante del ALTE (Tabla III). Teniendo en cuenta estos datos finales, la pHmetría tiene en nuestra serie una sensibilidad de un 63,2 %, con una especificidad de un 90 %, un valor predictivo positivo (VPP) de 85,7 % y un valor predictivo negativo (VPN) de 72 %, con una relación estadísticamente significativa al aplicar el test de chi cuadrado (p 0,001) y con unos coeficientes de contingencia Phi y V de Cramer de 0,55 (p 0,001).

Si se toman en cuenta los puntos de corte empleados en nuestro trabajo para definir la presencia de RGE por

Tabla I. Resultados comparativos de variables de pHmetría e IIM-pHmetrías

	pHmetría	IIM-pHmetría	p
<i>n</i>	39		
Episodios totales RGE	2.692	3.219	0,001
Índice de reflujo (reflujos/hora)	1,3 (IQ: 0,8-2,6)	1,3 (IQ: 1,3-2,6)	ns
RGE > 5 min	1 (IQ: 0-4)	-	-
Aclaramiento químico (min/reflujo)	1,2 (IQ: 0,7-2,2)	-	-
Aclaramiento del bolo (min/reflujo)	-	Z3 4,2 (IQ: 2,4-5,2)	0,0001
		Z6 9,2 (IQ: 7,1-10,4)	
Diagnósticos de RGE	14	Leve 8 Moderado 4 Grave 2	0,0001
Mediana de reflujos/paciente	24 (IQ: 15-44)	75 (IQ: 54-111)	0,0001
Episodios de RGE ácido	24 (IQ: 15-44)	17 (IQ: 9-24)	ns
Episodios de RGE no ácidos	-	58 (IQ: 42-85)	-
Alcance del reflujo	1 nivel (pH1)	6 niveles (Z1 a Z6)	-

pHmetría (Boix-Ochoa > 11,99) y por la asociación IIM-pHmetrías (estimados desde valores de adultos jóvenes al no haber valores de control) y los ponemos en relación a los diagnósticos reales de RGE patológico y se analizan las curvas ROC, se deben interpretar en base al área bajo la curva, que para la pHmetría es de 0,766 y para la IIM es de 0,599.

## DISCUSIÓN

Alrededor de un 70-85 % de lactantes menores de 2 meses tienen episodios de regurgitación, pero se suele resolver sin intervención antes del año en un 95 % de casos (15). En un porcentaje no desdeñable de casos se producen síntomas extradigestivos, entre los que destacan

los ALTE (alrededor de un 20 % de estos son por RGE), aunque si ocurre en lactantes pequeños puede quedar sin diagnóstico, ya que la pHmetría es patológica en hasta un 80 % de casos, pero requiere la presencia de un evento de reflujo que coincida con un episodio clínico durante las horas de exploración para afirmar la correlación entre RGE y ALTE (16).

La asociación de la IIM a la pHmetría, al aportar datos de reflujo no ácidos, reflujo no líquidos y alcance de bolo, proporciona información adicional que mejora el rendimiento diagnóstico, sin suponer ningún riesgo añadido para el paciente. Sin embargo, no hay trabajos prospectivos publicados que determinen si la detección asociada, particularmente del reflujo no ácido, cambia el pronóstico o influencia el tipo de terapia a emplear en estos pacientes.

Tabla II. Tabla de contingencia de diagnósticos de RGE mediante cada una de las dos técnicas (revisando el patrón de oro)

	Diagnóstico de RGE mediante pHmetría	Diagnóstico de no RGE mediante pHmetría	
Diagnóstico de RGE mediante IIM	14	19	33
Diagnóstico de no RGE mediante IIM	0	6	6
	14	25	39



**Tabla III. Tabla que pone de manifiesto los diagnósticos finales de ALTE causado por RGE (ERGE) y los diagnósticos de RGE mediante cada prueba esofágica**

	Diagnóstico de ERGE n = 18	Diagnóstico de no ERGE n = 21
Diagnóstico de RGE mediante pHmetría	12	2
Diagnóstico de RGE mediante IIM	18	15

Aún son necesarios estudios para valorar la normalidad en IIM en pacientes pediátricos. Hay valores publicados de prematuros (17) y adultos (18,19). La reproducibilidad de los registros de IIM-pHmetría es relativamente pobre en niños además (20). La interpretación de los resultados de esta prueba requiere un tiempo medio entre 30 min y 4 h por parte del investigador (21).

Los reflujos no ácidos/débilmente ácidos, los cuales no son detectados mediante pHmetría, suponen un porcentaje elevado; esto puede tener importancia diagnóstica, sobre todo en lactantes que presentan clínica extradigestiva (pausas de apnea...) y tienen el contenido gástrico taponado por la frecuente ingesta de alimentación láctea (22). La combinación de IIM con la monitorización pHmétrica permite diagnosticar la existencia de reflujos alcalinos y reflujos moderadamente ácidos mejorando la limitación que presenta en este campo la pHmetría convencional. En nuestra serie, el número de reflujos no ácidos fue de un 77,3 %, cifra muy similar a lo publicado por Rosen y cols. (23).

El rendimiento diagnóstico, por tanto, mejora al combinar ambas técnicas. Así, es posible completar el estudio del RGE permitiendo clasificar el mismo en ácido o no ácido (se aprecia la clara presencia de una mediana de 58 reflujos débilmente ácidos o no ácidos por paciente), relacionar los síntomas atípicos con cada tipo de episodio, determinar la altura de ascenso y el aclaramiento, mucho mayor en tercios medio e inferior que lo que la pHmetría detecta (se aprecia en la tabla I, justificado por la posibilidad de que el bolo persista en esófago pero con ascenso progresivo de pH) cuando se realizan mediciones con varios canales de detección y, por otro lado, caracterizar el tipo de material refluido en líquido, gaseoso o mixto (12,13).

Se puede apreciar que finalmente fueron diagnosticados como no afectos de RGE patológico pacientes en los que la IIM asignaba cierto grado de RGE, ya que la especificidad de la IIM respecto al diagnóstico final (asociación del RGE catalogado por prueba esofágica con episodio clínico compatible con el que motivó el ingreso) es claramente menor (28 %) que la de la pHmetría (90 %), si bien hay una sensibilidad alta (100 %), con VPN mucho más alto (100 % frente a 76 %). Las curvas ROC evidencian una mayor área bajo la curva (AUC) para pHmetría que para IIM, debido a la baja especificidad esta.

Por otra parte se observa que con pHmetría se aprecia una mediana mayor de reflujos ácidos por paciente que con IIM, pudiendo ser explicado esto porque un pequeño porcentaje de eventos de reflujo ácido puede ocurrir como lentas caídas de pH que no son detectadas por impedancia,

sugiriendo que la combinación de ambas técnicas es mejor que la pHmetría o IIM sola.

Nuestro estudio, a su vez, presenta limitaciones, como es el no muy elevado número de pacientes incluidos o la casi inevitable subjetividad de la interpretación de IIM-pHmetría en lactantes al no haber estándares claros de normalidad a esa edad.

En resumen, la IIM apoya el diagnóstico del RGE que la pHmetría hace, ya que esta no siempre da resultado alterado (24), lo que es indicativo de RGE no ácido en lactantes, aunque todo está muy en dependencia de la ausencia de valores de normalidad para esta edad para IIM. La combinación de ambas técnicas permite la detección de todos los eventos de reflujo y ofrece la mejor evaluación posible de la función de la barrera antirreflujo. Los reflujos alcalinos y débilmente ácidos, no detectados mediante pHmetría, suponen un porcentaje elevado; esto puede tener importancia diagnóstica y terapéutica (25), sobre todo en lactantes de menor edad que tienen riesgo de tener enfermedad esofágica no asociada al ácido.

Aún son necesarios estudios para valorar la normalidad en IIM en pacientes pediátricos. Los resultados de nuestro estudio confirman que la IIM-pHmetría es una técnica esencial en el diagnóstico del RGE en los casos de lactantes ingresados por ALTE.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fass R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(3 Supl.):S2-S7.
- Sherman P, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in children. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278-95.
- Vandenplas Y, Rudolph C, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- Magista AM, Indrio F, Baldassarre M, Bucci N, Menolascina A, Mautone A, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Dig Liv Dis* 2007;39:216-21.
- Cendón RG, Jiménez MJ, Valdés JA, Fernández Pineda I, Limousin IT, López-Alonso M. Intraluminal impedance technique in the diagnosis of apparent life-threatening events (ALTE)]. *Cir Pediatr* 2008;21:11-4.
- Doshi A, Stucky ER. ALTE and sudden infant death syndrome. En: *Textbook of Clinical Pediatrics*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2012;2215-20.
- Edner A, Wennborg M, Alm B, Lagercrantz H. Why do ALTE infants not die in SIDS? *Acta Paediatr* 2007;96:191-4.

8. Nelson SP, Kothari S, Wu EQ, Beaulieu N, McHale JM, Dabbous OH. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy. *J Med Econ* 2009;12:348-55.
9. Bollschweiler E, Feussner H, Hölscher AH, Siewert JR. pH monitoring: The gold standard in detection of gastrointestinal reflux disease? *Dysphagia* 1993;8:118-21.
10. Koda YK, Ozaki MJ, Murasca K, Vidolin E. Clinical features and prevalence of gastroesophageal reflux disease in infants attending a pediatric gastroenterology reference service. *Arq Gastroenterol* 2010;47:66-71.
11. Arana A, Bagucka B, Hauser B, Hegar B, Urbain D, Kaufman L, et al. PH monitoring in the distal and proximal esophagus in symptomatic infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:259-64.
12. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, Bonavina L, Schwizer W, Hinder RA, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1102-11.
13. Francavilla R, Magista 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 gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:154-60.
14. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudroux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1011-21.
15. Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: when and how to treat. *Paediatr Drugs* 2013;15:19-27.
16. Guidelines for Evaluation and Treatment of Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. The print version appears in *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2001;32(Supl.2). Lippincott Williams & Wilkins, Inc.
17. Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías M, 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:E299-308.
18. Zentilin P, Iiritano E, Dulbecco P, Bilardi C, Savarino E, De Conca S, et al. Normal values of 24-h ambulatory intraluminal impedance combined with pH-metry in subjects eating a Mediterranean diet. *Dig Liver Dis* 2006;38:226-32.
19. 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;99:1037-43.
20. Mousa HM, Rosen R, Woodley FW, Orsi M, Armas D, Faure C, et al. Esophageal impedance monitoring for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:129-39.
21. Tolín Hernani M, Crespo Medina M, Luengo Herrero V, Martínez López C, Salcedo Posadas A, Álvarez Calatayud G, et al. Comparación entre pHmetría convencional e impedanciometría intraluminal multicanal en niños con patología respiratoria. *An Pediatr (Barc)* 2012;77:103-10.
22. Grant L, Cochran D. Buffering of gastric acid by milk feeds in preterm infants limits usefulness of oesophageal pH recordings. Abstracts of the British Association of Perinatal Medicine 25th Scientific Meeting; September 2000.
23. Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:167-72.
24. 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.
25. Del Genio G, Tolone S, del Genio F, Aggarwal R, d'Alessandro A, Allaria A, et al. Prospective assessment of patient selection for anti-reflux surgery by combined multichannel intraluminal impedance pH monitoring. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1491-6.