

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD  
PÚBLICA, BROMATOLOGÍA, TOXICOLOGÍA Y MEDICINA  
LEGAL

ENFERMEDAD RESPIRATORIA POR REFLUJO  
GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS: VALOR DIAGNÓSTICO  
DEL ÍNDICE DE MACRÓFAGOS CARGADOS DE LÍPIDOS  
EN UNA POBLACIÓN SELECCIONADA

SANTIAGO PÉREZ TARAZONA

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 14 d' Octubre de 2005 davant un tribunal format per:

- D. Juan Tovar Larrueca
- D. Antonio Alberola Aguilar
- D<sup>a</sup>. Amparo Escribano Montaner
- D. Máximo Vento Torres
- D. Antonio Iradi Casal

Va ser dirigida per:

D. Juan A. López Andreu

D. Juan José Vila Carbó

©Copyright: Servei de Publicacions  
Santiago Pérez Tarazona

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6468-6

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115



Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Bromatologia,  
Toxicologia i Medicina Legal

---

**ENFERMEDAD RESPIRATORIA POR REFLUJO  
GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS: VALOR  
DIAGNÓSTICO DEL ÍNDICE DE MACRÓFAGOS  
CARGADOS DE LÍPIDOS EN UNA POBLACIÓN  
SELECCIONADA**

---

**Tesis doctoral presentada por:  
SANTIAGO PÉREZ TARAZONA**

Dirigida por los doctores:

Dr. Juan A. López Andreu

Dr. Juan José Vila Carbó

---

**Valencia, 2005**



El **Dr. Juan A. López Andreu**, Médico Adjunto de la Sección de Neumología Pediátrica del Hospital Infantil La Fe (Valencia) y el **Dr. Juan José Vila Carbó**, Jefe de Sección de Cirugía Pediátrica y Coordinador de quirófano del Hospital Infantil La Fe.

CERTIFICAN:

Que Santiago Pérez Tarazona ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación que ha dado lugar a la memoria titulada **“Enfermedad respiratoria por reflujo gastroesofágico en niños: valor diagnóstico del índice de macrófagos cargados de lípidos en una población seleccionada”**. Dicha memoria está concluida y se considera apta para optar al grado de Doctor y reúne los requisitos para su exposición y defensa ante el tribunal oportuno.

---

**Dr. Juan A. López Andreu**

**Dr. Juan José Vila Carbó**

**Valencia, mayo de 2005**

---



***A Amparo, mi mujer. A Amparo, mi hija, su vivo retrato.***

---





*A mi familia.  
A la memoria de mi padre.*

---



**"¡Desafortunados los científicos que sólo tengan en su cabeza ideas claras!".**

**Louis Pasteur (1822-1895).**







*Esta Tesis representa el fruto de varios años de trabajo en el Hospital Infantil La Fe, en el que me formé como residente de Pediatría y del que guardo muy buenos recuerdos. Para llevar a cabo una tarea de estas características ha sido preciso la colaboración muchas personas.*

En primer lugar quiero agradecer a mis directores, Juan A. López Andreu y Juan José Vila Carbó, el esfuerzo y la dedicación que les ha supuesto la supervisión de este trabajo. A ambos les agradezco sinceramente, no sólo sus comentarios y aportaciones originales, sino también su paciencia. Quiero dar las gracias especialmente al Dr. López Andreu, cuya ayuda ha sido constante y decisiva a lo largo de todo el trabajo de investigación y al Dr. Vila Carbó por ser el pionero de este trabajo y apostar por mí para su realización.

Mi agradecimiento al Dr. Jose Manuel Roqués , Jefe de la Sección de Neumología Infantil por aceptarme en su día como residente en esta especialidad que tanto me apasiona y por sus consejos. Cómo no, al Dr. Isidoro Cortell por su amistad y buen humor, además de por su apoyo cuando lo he necesitado. Gracias a Concha y Eugenia, enfermeras de Neumología, siempre atentas conmigo y a Esperanza, enfermera de Cirugía.

A la Dra. Mireya Prieto del Servicio Anatomía Patológica, a la Dra. Amparo Moreno del de Radiodiagnóstico Infantil, al Dr. Javier Lluna del Servicio de Cirugía Infantil y al Dr. Antonio Pereda de la Sección de Gastroenterología Infantil. Gracias a todos por vuestra colaboración.

A todos los compañeros del Hospital de La Ribera de Alzira por haber aguantado mis cambios de humor en las fases finales del trabajo. A Juan María de la Cámara, responsable de la biblioteca del Hospital, por ser tan competente en su labor a pesar de no ponerle fáciles las cosas.

Al Dr. Vicente Modesto Chaumel, al cual debo agradecer su estímulo desde que comencé los cursos de doctorado, la gran amistad que mantuvo con mi padre y su dedicación por mi familia. Si alguna vez he tenido un médico, sin ninguna duda ha sido él.

Quiero hacer extensivo mi agradecimiento a mis tutores, el Dr. Delfín Villalain inicialmente y el Dr. Fernando A. Verdú con posterioridad, y a todo el Departament de Medicina Preventiva i Salut Pública, Bromatologia, Toxicologia y Medicina Legal por permitir llevar adelante este proyecto.



Cuando se lleva a cabo la Tesis Doctoral, normalmente se realiza como actividad extralaboral y ello significa menos dedicación y atención a los seres queridos. Es por ello que quiero expresarles mi agradecimiento.

A mi querida madre, Consuelo, siempre interesada por mi estado de ánimo. A mi querido y difunto padre, Vicente, al que le hubiera gustado ver finalizado este trabajo. A mis hermanos, Vicente y Carlos, por estar siempre a mi lado y saber aconsejarme lo mejor en todo momento. A Jaime, Amparo y Nuria por su sacrificio y su apoyo constantes. Al resto de mi familia porque todos en algún momento han estado conmigo.

Por último y con mayor énfasis, a Amparo, mi querida mujer, por todo su cariño, apoyo incondicional, colaboración y comprensión en los momentos difíciles, y a mi hija, porque con sólo 3 años es la segunda tesis que ha tenido que sufrir y porque su ternura y su sonrisa han servido de estímulo y desahogo en mi trabajo.







## POR ORDEN ALFABÉTICO

DE.....	<i>Desviación estándar</i>
E.....	<i>Especificidad</i>
EAL.....	<i>Episodio aparentemente letal</i>
EEI.....	<i>Esfínter esofágico inferior</i>
EES.....	<i>Esfínter esofágico superior</i>
EGD.....	<i>Esofagogastroduodenoscopia</i>
ERGE.....	<i>Enfermedad por reflujo gastroesofágico</i>
ERR.....	<i>Enfermedad respiratoria por reflujo gastroesofágico</i>
IC.....	<i>Intervalo de confianza</i>
IMCL.....	<i>Índice de macrófagos cargados de lípidos</i>
IR.....	<i>Índice de reflujo</i>
LBA.....	<i>Lavado broncoalveolar</i>
MCL.....	<i>Macrófagos cargados de lípidos</i>
PRE.....	<i>Probabilidad pre-test</i>
RGE.....	<i>Reflujo gastroesofágico</i>
ROC.....	<i>“Receiver Operating Characteristics”</i>
RVP.....	<i>Razón de verosimilitud positiva</i>
S.....	<i>Sensibilidad</i>
TIS.....	<i>Tránsito intestinal superior</i>

---









**INTRODUCCIÓN.** El reflujo gastroesofágico (RGE) puede producir patología respiratoria (laringitis, tos crónica nocturna, asma, neumonía recurrente, bronquiectasias, apnea y episodios aparentemente letales) por un mecanismo reflejo desencadenado por la presencia de contenido ácido en el esófago, por obstrucción e irritación bronquial secundaria a la aspiración del material refluido y por la acción de los neuropéptidos en las vías aéreas. La demostración de RGE para establecer el diagnóstico de enfermedad respiratoria por reflujo (ERR) es necesaria pero no suficiente. Por ello se ha propuesto el índice de macrófagos cargados de lípidos (IMCL) en muestra de lavado broncoalveolar (LBA) como técnica diagnóstica complementaria, aunque su carácter invasivo justifica su uso sólo en población seleccionada. Sin embargo, no existe un acuerdo sobre el valor diagnóstico del mismo.

**OBJETIVOS.** Analizar prospectivamente el valor del IMCL para el diagnóstico de ERR en una población pediátrica seleccionada, en el ámbito de un hospital terciario. Elaborar un protocolo diagnóstico-terapéutico para su aplicación en pacientes con sintomatología respiratoria sugestiva de ERR.

**PACIENTES Y METODOS.** Se estudió a 97 pacientes (55 varones), remitidos por las Secciones pediátricas de Cirugía (6), Alergología (8), Gastroenterología (35), Neumología (46), Hematología (1), y Neonatología (1), incluidos consecutivamente por sospecha clínica de ERGE o ERR entre enero de 2000 y diciembre de 2003. Se realizó estudio baritado del tracto digestivo superior y pHmetría de doble canal durante 24h (el índice de Boix-Ochoa  $\geq 12$  fue considerado patológico) en 95 pacientes. En todos ellos se hizo endoscopia digestiva con biopsia esofágica y de antro para estudio de *Helicobacter pylori*, fibrobroncoscopia con LBA y estudio citológico de la muestra para la determinación del IMCL (valor  $\geq 70$  patológico). Los pacientes fueron tratados según criterio facultativo con anti- $H_2$ /omeprazol, procinéticos o una combinación de ambos, valorando la respuesta clínica a los 2-3 meses. La decisión quirúrgica se individualizó en función de la clínica y los resultados de las exploraciones complementarias. Se consideró diagnóstico positivo de

enfermedad por RGE (ERGE) el haber sido sometido a cirugía antirreflujo o haber objetivado mejoría o resolución clínica con el tratamiento farmacológico; y de ERR haber presentado síntomas respiratorios además de reunir criterios de ERGE. El IMCL de los pacientes con diagnóstico de ERR fue comparado con el obtenido en un grupo control de 12 pacientes en los que fue realizada fibrobroncoscopia por otras causas.

**RESULTADOS.** Fueron diagnosticados de ERGE 56 pacientes (58% del total) y de ERR 29 (30%). La indicación quirúrgica fue establecida en 13 pacientes (13.4%). Las alteraciones del TIS/test de sifonaje, la pHmetría y el estudio histológico no fueron significativamente mayores en los pacientes con ERR que en los pacientes sin este diagnóstico. El IMCL fue significativamente superior ( $p < 0.01$ ) en los pacientes con diagnóstico de ERGE y de ERR en comparación con los pacientes sin estos diagnósticos y con los pacientes del grupo control. Estableciendo un punto de corte de 70, la sensibilidad y especificidad del IMCL para el diagnóstico de ERR en pacientes con clínica respiratoria es del 45% (IC 95%: 28.4-62.5) y 91% (IC 95%: 77.0-97.0) respectivamente. La prevalencia de ERR en esta población de pacientes fue del 46% (probabilidad pre-test) y la razón de verosimilitud positiva (RVP) de 5.1, lo que ha dado lugar a una probabilidad post-test del 81.3%.

**CONCLUSIONES.** El IMCL obtenido a partir de muestras de LBA en una población seleccionada de niños con sospecha de ERR: Posee una sensibilidad baja para el diagnóstico de ERR y una especificidad elevada, superior a la reflejada en la mayor parte de los estudios previos. Proporciona una fuerte evidencia diagnóstica en el estudio de la ERR. Debe considerarse siempre en casos refractarios al tratamiento médico antirreflujo, debido a su carácter invasivo. No debe interpretarse de manera aislada sino formando parte de un algoritmo junto al resto de las exploraciones complementarias empleadas en el diagnóstico de la ERGE. Con objeto de optimizar el tratamiento de la ERR, se propone la evaluación combinada de las exploraciones mediante una escala de gravedad cuya validación sería objeto de futuros trabajos.





Agradecimientos .....	11
Listado de abreviaturas .....	17
Resumen.....	21
Índice de contenidos.....	25
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>1.1 Generalidades.....</b>	<b>33</b>
1.1.1 Conceptos.....	33
1.1.2 Manifestaciones clínicas de la ERGE.....	34
1.1.3 Diagnóstico de la ERGE.....	37
1.1.3.1 Tránsito intestinal superior. Test de sifonaje.....	37
1.1.3.2 pHmetría esofágica.....	38
1.1.3.3 Manometría esofágica.....	39
1.1.3.4 Test de Bernstein.....	40
1.1.3.5 Endoscopia esofágica. Estudio histológico.....	40
1.1.3.6 Gammagrafía esofágica.....	41
1.1.3.7 Impedancia esofágica intraluminal .....	41
1.1.3.8 Ensayo terapéutico.....	42
1.1.4 Tratamiento de la ERGE.....	42
1.1.4.1 Cambios en la alimentación.....	42
1.1.4.2 Terapia postural.....	43
1.1.4.3 Tratamiento farmacológico.....	43
1.1.4.4 Tratamiento quirúrgico.....	45
<b>1.2 RGE y enfermedad respiratoria.....</b>	<b>45</b>
1.2.1 RGE y asma.....	46

1.2.2	RGE y otros procesos respiratorios.....	47
1.2.2.1	Neumonía recurrente.....	47
1.2.2.2	Apnea / episodios aparentemente letales.....	47
1.2.2.3	Trastornos laringeos.....	48
1.2.2.4	Sinusitis crónica.....	49
1.2.3	Mecanismos implicados.....	49
1.2.3.1	Mecanismo indirecto: teoría del “reflejo”.....	49
1.2.3.2	Mecanismo directo. Teoría del “reflujo”.....	50
1.2.3.3	Neuropéptidos. Reflejos locales.....	52
1.3	Macrófagos alveolares cargados de lípidos y aspiración pulmonar.....	53
1.4	Planteamiento.....	61
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO.....</b>	<b>65</b>
2.1	Hipótesis.....	67
2.2	Objetivos.....	67
<b>3.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>69</b>
3.1	Descripción del estudio.....	71
3.2	Sujetos de estudio.....	71
3.2.1	Criterios de inclusión.....	71
3.2.2	Criterios de exclusión.....	71
3.2.3	Tamaño de la muestra.....	72
3.3	Métodos.....	73
3.3.1	Exploraciones complementarias.....	73
3.3.1.1	Tránsito intestinal superior (TIS). Test de sifonaje.....	73
3.3.1.2	pH-metría esofágica de 24 horas.....	76

3.3.1.3	Fibrobroncoscopia y LBA.....	78
3.3.1.4	Cuantificación del IMCL.....	81
3.3.1.5	Esofagogastroduodenoscopia .....	83
3.3.1.6	Biopsia esofágica y del antro gástrico.....	84
3.3.2	Criterios diagnósticos de referencia .....	85
3.3.3	Análisis estadístico.....	86
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>89</b>
4.1	Características de la muestra.....	91
4.2	Asignación de diagnósticos de ERGE y ERR.....	91
4.2.1	Según respuesta al tratamiento médico.....	91
4.2.2	Según indicación quirúrgica.....	93
4.3	Tránsito intestinal superior / test de sifonaje.....	95
4.4	pHmetría esofágica de 24 horas.....	97
4.5	Diagnóstico histológico de esofagitis.....	98
4.6	Determinación del índice de macrófagos cargados de lípidos.....	100
4.6.1	Análisis en la globalidad de la muestra.....	101
4.6.1.1	Diferencias en el IMCL según diagnóstico de ERGE y ERR.....	101
4.6.1.2	Sensibilidad, especificidad y probabilidad post-test del IMCL.....	101
4.6.1.3	Diferencias en el IMCL según la existencia de esofagitis.....	104
4.6.1.4	IMCL en el grupo control.....	105
4.6.2	Análisis en los grupos con clínica respiratoria (grupos 1 y 3).....	106
4.6.3	Análisis en el grupo con clínica respiratoria sin clínica digestiva (grupo 1).....	109
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>111</b>

5.1	Comentarios a los resultados de las pruebas diagnósticas (TIS/ test de sifonaje, pHmetría, biopsia esfágica).....	114
5.2	La respuesta al tratamiento médico y la intervención quirúrgica como criterios diagnósticos de referencia de ERGE.....	118
5.3	El IMCL en el diagnóstico de ERR.....	121
5.3.1	Sensibilidad, especificidad y probabilidad post-test del IMCL.....	121
5.3.1.1	Análisis de los falsos negativos.....	123
5.3.1.2	Análisis de los falsos positivos.....	126
5.3.2	Grupo control.....	129
5.4	Limitaciones del estudio.....	130
5.4.1	Tiempo de demora entre las exploraciones.....	130
5.4.2	Tratamiento en el momento de las pruebas.....	132
5.5	Consideraciones finales. Algoritmo de actuación.....	133
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>139</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>143</b>



## **1. INTRODUCCION**

---



## 1.1. GENERALIDADES

### 1.1.1. CONCEPTOS

El reflujo gastroesofágico (RGE) se define como el paso del contenido gástrico hacia el esófago. Es un proceso que puede ocurrir en individuos sanos a cualquier edad. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) aparece cuando la capacidad defensiva de la mucosa esofágica es superada por la agresión causada por el ácido, la pepsina o el contenido biliar del material refluído, provocando sintomatología<sup>1</sup>. La prevalencia estimada de la ERGE en la edad pediátrica es del 8%, similar a la del adulto<sup>2,3</sup>.

La integridad de la mucosa esofágica depende de un equilibrio dinámico entre factores agresivos, representados por el ácido, la pepsina y el reflujo duodenal, y los factores defensivos representados por la barrera antirreflujo, el aclaramiento esofágico y la resistencia de la mucosa (Figura 1). La barrera antirreflujo está compuesta a su vez por el esfínter esofágico inferior (EEI) y por una serie de factores anatómicos como son el esófago intraabdominal, el ángulo de His y las estructuras que componen el hiato esofágico (ligamento freno esofágico y pilares diafragmáticos). Por otro lado, el aclaramiento esofágico depende del peristaltismo esofágico, del efecto de la gravedad y de la secreción salival. La mucosa esofágica está protegida por la capa de moco, la barrera epitelial y el flujo sanguíneo local.

Se considera que la incompetencia de la barrera antirreflujo es el principal factor que puede romper el equilibrio entre factores agresivos y defensivos, bien sea debido a relajaciones transitorias y repetidas del EEI o a una falta de adaptación del tono del EEI a los cambios de la presión abdominal.



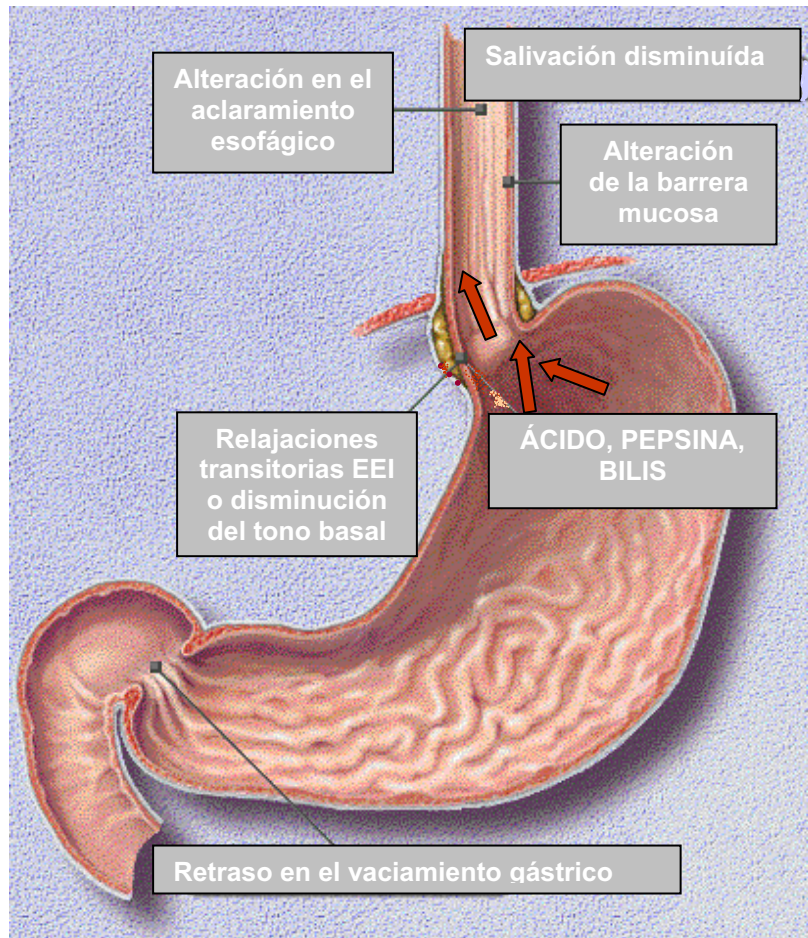
**FIGURA 1. Equilibrio entre factores defensivos y factores agresivos de la mucosa esofágica**

Los pacientes con ERGE muestran también un retraso importante en la evacuación gástrica, lo cual conlleva un aumento del volumen gástrico postprandial con mayor cantidad de ácido y de pepsina en su interior. La distensión gástrica resultante puede dar lugar a mayor número de relajaciones transitorias del EEI<sup>4</sup> (Figura 2).

### **1.1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ERGE**

Las manifestaciones clínicas de la ERGE pueden dividirse en digestivas y extradigestivas, siendo habitual que aparezcan de forma combinada (Tabla 1).

Durante la lactancia la manifestación más frecuente son las regurgitaciones y los vómitos recurrentes, que pueden llegar a afectar al 67% de los lactantes de 4-5 meses de edad<sup>2</sup>, aunque la evolución natural hace que este porcentaje sea inferior al 5% cuando se alcanza el año de vida<sup>5</sup> (Tabla 2).



**FIGURA 2. Fisiopatología de la ERGE**

Una minoría de lactantes asocia anorexia, disfagia, irritabilidad, hematemesis, anemia o estancamiento ponderal. La ERGE en este grupo de edad se ha asociado a procesos respiratorios crónicos como la hiperreactividad de vías aéreas, el estridor recurrente, la tos crónica y las neumonías recidivantes y puede ser además causa de episodios aparentemente letales (EAL)<sup>6</sup>.

En el preescolar la ERGE puede manifestarse en forma de vómitos intermitentes. En niños más mayores el cuadro clínico es similar al del adulto, con sensación frecuente de pirosis y/o regurgitaciones. La esofagitis secundaria al reflujo del contenido gástrico ocasiona disfagia y, raramente, el

dolor da lugar a alteraciones posturales con movimientos estereotipados repetitivos (síndrome de Sandifer<sup>7</sup>).

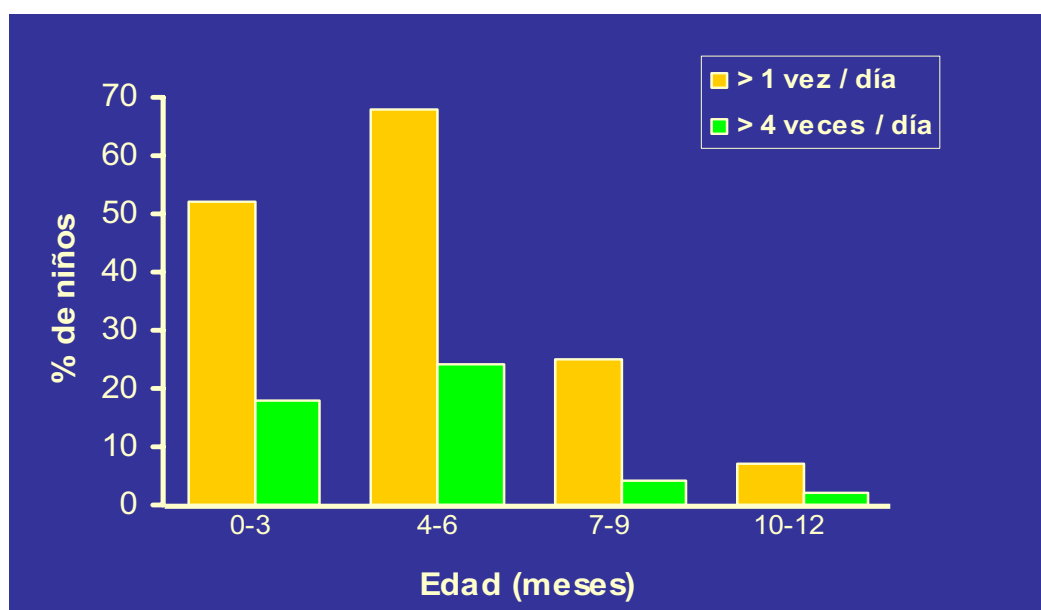
Síntomas

- Vómitos recurrentes
- Pérdida de peso o estancamiento ponderal
- Irritabilidad en lactantes
- Regurgitaciones
- Pirosis o dolor torácico
- Hematemesis
- Disfagia o rechazo alimentario
- Apnea o episodio aparentemente letal
- Sibilancias o estridor
- Ronquera
- Tos
- Postura anormal del cuello (síndrome de Sandifer)

Hallazgos

- Esofagitis
- Estenosis esofágica
- Esófago de Barret
- Laringitis
- Neumonía recurrente
- Hipoproteinemia
- Anemia microcítica hipocrómica

**TABLA 1. Manifestaciones clínicas y complicaciones de la ERGE**



**TABLA 2. Prevalencia de regurgitaciones en la lactancia. Adaptado de Nelson et al<sup>2</sup>.**

En casos más severos, la esofagitis es causa de sangrado crónico con anemia, hematemesis, hipoproteinemia o melenas. La inflamación mantenida puede ocasionar una metaplasia de la mucosa esofágica distal con sustitución de la misma por un epitelio con riesgo de malignización conocido como esófago de Barret<sup>8</sup>.

El RGE es común en niños con asma<sup>9,10</sup>. La neumonía recurrente por aspiración debida a RGE es infrecuente excepto en pacientes con afectación neurológica<sup>11</sup>.

### **1.1.3. DIAGNÓSTICO DE LA ERGE**

En la mayoría de los lactantes y niños con RGE, la historia clínica (vómitos, regurgitaciones y pirosis) y el examen físico permiten establecer el diagnóstico, detectar sus complicaciones (anemia, melenas, etc.) e iniciar un plan de tratamiento.

A pesar de la existencia de distintos métodos para evaluar la existencia de RGE, existen muy pocos estudios que comparen su rentabilidad diagnóstica. La principal limitación de estas técnicas es el escaso poder predictivo del beneficio individual de aplicar un tratamiento médico o quirúrgico. La interpretación de los resultados debe ser cuidadosa y siempre considerando el contexto clínico.

#### **1.1.3.1. TRÁNSITO INTESTINAL SUPERIOR. TEST DE SIFONAJE**

El tránsito intestinal superior (TIS) es útil para detectar anomalías anatómicas (estenosis esofágica, hernia de hiato, estenosis pilórica, estenosis duodenal extrínseca vascular por pinza aortomesentérica, malrotación

intestinal, etc). No obstante, la corta duración del tránsito puede dar lugar a resultados falsos negativos, mientras que la existencia frecuente de episodios no patológicos de reflujo puede dar lugar a resultados falsos positivos<sup>12-14</sup>. Su escasa sensibilidad y especificidad, con intervalos según las series del 31 al 86% y del 21 al 83% respectivamente, hace que no sea una técnica de utilidad para determinar la presencia o ausencia de RGE<sup>1</sup>.

Algunos autores consideran una variación técnica del TIS, el test de sifonaje o del sifón de agua, como la técnica idónea para el despistaje de RGE por alcanzar una sensibilidad de hasta el 97%<sup>15,16</sup>. En cambio, su especificidad no supera el 70%. Esta técnica es más fisiológica e irradia menos que la anterior. Consiste en la ingesta de bario seguida de agua, colocando seguidamente al paciente en decúbito supino tras lo cual se observa con escopia el esófago inferior. El reflujo suele apreciarse de forma inmediata a la ingesta del agua.

### **1.1.3.2. pHMETRÍA ESOFÁGICA**

Consiste en la medición continua del pH en el esófago distal durante 24 horas. Su registro en memoria permite cuantificar la frecuencia de los episodios de RGE ácido, el tiempo que tarda el esófago en quedar libre de ácido (aclaramiento esofágico) y el índice de reflujo (IR) o porcentaje de tiempo respecto al total en el que el pH esofágico es inferior a 4<sup>17,18</sup>. El IR se considera que es el mejor indicador de reflujo porque refleja la exposición acumulada del esófago al ácido; se considera normal un IR  $\leq$  12% en el primer año de vida y  $\leq$  6% en edades posteriores<sup>19</sup>.



Aunque está considerada como la mejor prueba para el estudio del RGE ácido, presenta algunos inconvenientes<sup>20-22</sup> :

- No es fisiológica.
- La pHmetría convencional de un solo canal no proporciona información suficiente para el estudio del reflujo alcalino. La colocación de un electrodo gástrico amplía esta información, aunque hay que tener en cuenta que puede existir reflujo duodenogastroesofágico sin alcalinización gástrica ni esofágica.
- Se utiliza para valorar procesos con mecanismos fisiopatológicos diferentes.
- La intensidad de la ERGE o de la esofagitis no siempre se correlaciona con los datos de la pHmetría.
- Determinadas complicaciones como apnea, tos, aspiración, broncopatías y EAL pueden dar registros de pHmetría normales.
- No valora el volumen del material refluído.
- Los datos son poco reproducibles en el mismo individuo.

### **1.1.3.3. MANOMETRÍA ESOFÁGICA**

Es una técnica que permite el estudio cualitativo y cuantitativo de la actividad motora del esófago mediante el registro simultáneo de los cambios de presión a distintos niveles<sup>23</sup>.

En el estudio manométrico se distinguen desde el punto de vista motor 3 áreas esofágicas bien definidas en situación de reposo: el esfínter esofágico superior (EES), el cuerpo esofágico y el EEI.

En el EEI se miden: longitud, presión máxima, situación del punto de inversión respiratoria y la respuesta deglutoria o porcentaje de relajación.

En el cuerpo esofágico se miden: presión en reposo, respuesta motora, ondas primarias que son las provocadas por la deglución; el porcentaje de ondas secundarias que son las generadas por un estímulo intraluminal como puede ser el propio catéter o episodios de RGE; y el porcentaje de ondas terciarias que son simultáneas y no peristálticas (terciarismos).

Para estudiar el EES se sigue una sistemática similar a la del EEI.

En el estudio del paciente con ERGE la manometría aporta además información acerca del pronóstico, ya que los pacientes con esfínteres muy hipotensos o con alteraciones de la motilidad del cuerpo esofágico responden peor al tratamiento.

#### **1.1.3.4. TEST DE BERNSTEIN**

Es una prueba clásica en desuso, anterior a la instauración de la pHmetría. Consiste en la reproducción del dolor torácico secundario al RGE tras la infusión de ácido en el esófago. Alguna modificación de este test ha sido empleada para desencadenar síntomas respiratorios y cambios en la función pulmonar en pacientes con sospecha de RGE<sup>24-26</sup>. En la actualidad se emplea con fines experimentales.

#### **1.1.3.5. ENDOSCOPIA ESOFÁGICA. ESTUDIO HISTOLÓGICO.**

La endoscopia permite la visualización y biopsia del epitelio esofágico. De este modo se puede determinar la presencia y severidad de la esofagitis y del esófago de Barret y excluir otros procesos etiopatológicamente diferentes

(enfermedad de Crohn, esofagitis eosinofílica o infecciosa). La apariencia normal del esófago en la endoscopia no excluye la esofagitis histológica. Al mismo tiempo, cambios en la mucosa esofágica como el eritema o la palidez pueden observarse en ausencia de esofagitis<sup>27,28</sup>. La visualización endoscópica de erosiones o ulceraciones esofágicas se correlaciona con los hallazgos histológicos de esofagitis, pero la severidad de estos cambios puede no correlacionarse por el carácter parcheado de las lesiones y el pequeño tamaño de la biopsia.

#### **1.1.3.6. GAMMAGRAFÍA ESOFÁGICA**

La gammagrafía esofágica (con Tecnecio<sup>99</sup> añadido a la alimentación del niño) permite visualizar las áreas afectadas por el RGE y, al contrario de la pHmetría, es capaz de detectar reflujos no ácidos. También aporta información sobre el vaciado gástrico, que puede estar enlentecido en niños con RGE<sup>29,30</sup>. No obstante, la ausencia de técnicas estandarizadas y de datos de normalidad específicos por edades limita la validez de este procedimiento<sup>1</sup>.

#### **1.1.3.7. IMPEDANCIA ESOFÁGICA INTRALUMINAL**

Es una técnica en fase de estudio, basada en el registro de los cambios de impedancia esofágica originados por el material refluido y detectados por un conjunto de electrodos dispuestos en un catéter flexible intraesofágico. Debido a su inocuidad y capacidad de detectar la presencia y magnitud de reflujo ácido y no ácido es una técnica prometedora para el diagnóstico de pacientes con síntomas extradigestivos y aquellos refractarios a tratamiento médico<sup>31</sup>.

### **1.1.3.8. ENSAYO TERAPÉUTICO**

Es útil para determinar si el RGE puede ser causa de algún síntoma específico. El tratamiento empírico se emplea con cierta frecuencia<sup>32</sup> aunque en la edad pediátrica no ha sido validado de forma concreta para ningún síntoma de presentación relacionado con el RGE (en adultos se han realizado ensayos terapéuticos con omeprazol en casos de tos<sup>33</sup>, pirosis<sup>34</sup>, dispepsia<sup>35</sup> y dolor torácico de causa no cardiológica<sup>36</sup>).

## **1.1.4. TRATAMIENTO DE LA ERGE**

### **1.1.4.1. CAMBIOS EN LA ALIMENTACIÓN**

En la mayoría de los lactantes los síntomas del RGE no disminuyen cuando se realiza un cambio en la fórmula láctea. No obstante, se ha podido constatar que hasta un 42% de lactantes vomitadores tiene alergia a las proteínas de leche de vaca y existe evidencia suficiente para ensayar en ellos el cambio a una fórmula hipoalergénica durante un periodo de 1-2 semanas<sup>37-39</sup>. No existen estudios que analicen el papel terapéutico del empleo de fórmulas de soja ni la relación de la sensibilización a la soja con los vómitos recurrentes. Tampoco está demostrado un efecto beneficioso de la lactancia materna sobre el RGE en comparación con las fórmulas artificiales.

Los agentes espesantes de la leche no mejoran el IR aunque disminuyen los episodios de vómitos y regurgitaciones<sup>40,41</sup>. Su uso es cuestionable porque pueden aumentar la duración de los reflujos<sup>42</sup>.

Los niños y los adolescentes tienen que evitar ciertos alimentos como chocolate, café, té, cola y otras bebidas gaseosas y especias y hay que prohibir

el tabaco y evitar el uso de medicaciones que disminuyen la presión del EEI (xantinas y derivados).

#### **1.1.4.2. TERAPIA POSTURAL**

La monitorización mediante pHmetría ha demostrado que los lactantes mejoran su RGE cuando son colocados en decúbito prono. Sin embargo, el aumento de riesgo de muerte súbita asociado al mismo ha reducido la recomendación a los periodos de vigilia<sup>43,44</sup>. Durante el sueño se recomienda el decúbito prono sólo en casos excepcionales en los que el riesgo de muerte por complicaciones del RGE supere el riesgo potencial de muerte súbita del lactante. En estos casos se recomienda emplear colchones duros<sup>45</sup>.

En niños más mayores no se ha estudiado el efecto de la terapia postural; parece recomendable al igual que en los adultos el decúbito lateral izquierdo con elevación de la cabecera de la cama<sup>46</sup>.

#### **1.1.4.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

El mecanismo de los principales agentes farmacológicos empleados en el tratamiento del RGE, supresores ácidos y procinéticos, es reducir la cantidad de reflujo ácido al que está expuesto el esófago o el tracto respiratorio previniendo así los síntomas y recuperando la situación de normalidad. Los supresores ácidos actúan neutralizando los ácidos gástricos o disminuyendo su secreción. Los procinéticos reducen la cantidad de material refluido aumentando la presión del EEI, disminuyendo la frecuencia de relajaciones transitorias del EEI y acelerando el vaciado gástrico.

Los estudios sobre el tratamiento farmacológico de la ERGE en niños son difíciles de comparar por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, la diversidad de dosis y duración del tratamiento y la ausencia de medidas de seguimiento uniformes que sirvan como referencia.

Los supresores ácidos se dividen en antsecretorios (antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> como la cimetidina, ranitidina y famotidina e inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol) y antiácidos, siendo el primer grupo más eficaz que el segundo.

El omeprazol es el tratamiento de elección cuando se precisa la supresión del ácido gástrico, como es el caso de la esofagitis péptica erosiva y de los problemas respiratorios asociados al RGE<sup>47</sup>.

Los antiácidos no se aconsejan como tratamiento prolongado y se acepta su uso para aliviar la sintomatología de corta duración (hidróxido de magnesio/aluminio). No está suficientemente probada la utilidad del alginato sódico y del sucralfato.

De los procinéticos, la cisaprida es, según determinados autores, el único que ha demostrado su efectividad en la ERGE<sup>48,49</sup>. Sin embargo, un metanálisis<sup>50</sup> y una revisión sistemática recientes<sup>51</sup> no permiten llegar a las mismas conclusiones. Siguiendo las recomendaciones actuales, y debido al riesgo potencial de arritmias cardíacas con la cisaprida, se aconseja su uso sólo en pacientes seleccionados, con ECG previo normal, en dosis correctas y evitando la administración simultánea de determinadas medicaciones (antiH<sub>1</sub>, fenotiacinas, macrólidos)<sup>1,52</sup>. Teniendo en cuenta dichas premisas, el tratamiento con cisaprida puede considerarse en lactantes con vómitos y estancamiento ponderal, tras episodio aparentemente letal, en aquellos con

broncospasmo recurrente refractario a terapia postural y antisecretora y en niños mayores de 2 años con asma o vómitos recurrentes<sup>1</sup>.

#### **1.1.4.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO**

El tratamiento quirúrgico suele considerarse en niños con ERGE sin respuesta al tratamiento médico prolongado y en aquellos con recaídas repetidas tras la supresión de la terapia farmacológica. En los casos de afectación digestiva la esofagitis crónica es la principal indicación quirúrgica, tras demostrar su presencia y etiología mediante endoscopia con biopsia y pHmetría. En los casos de afectación respiratoria la indicación quirúrgica se establece en base a los resultados de los estudios radiológicos, el lavado broncoalveolar y la pHmetría, sin olvidar que ésta puede ser normal<sup>53</sup>.

La técnica de Nissen es la más frecuentemente empleada, con un porcentaje de curación del 94% según la serie más extensa publicada<sup>54</sup>. Puede ser efectuada por laparoscopia a cualquier edad obteniendo resultados similares<sup>55</sup>. Están descritas otras técnicas como la de Boix-Ochoa<sup>56,57</sup>, Thal<sup>58</sup> y Toupet<sup>59</sup>.

## **1.2. RGE Y ENFERMEDAD RESPIRATORIA**

El RGE, como ya se ha expuesto, es capaz de ocasionar sintomatología respiratoria (laringitis, tos crónica nocturna, asma, neumonía recurrente, bronquiectasias, apnea y EAL) dando lugar a lo que se conoce como enfermedad respiratoria por RGE (ERR). Se estima que el 50% de niños con patología respiratoria crónica puede asociar un RGE silente<sup>60</sup>.

La asociación entre RGE y patología respiratoria ha sido sugerida por diversos autores desde muy antiguo. La primera referencia al respecto data del siglo XII en el tratado de asma desarrollado por Moses Maimonides, quien describió que la posición horizontal es perjudicial en determinados pacientes por el riesgo de ocasionar disnea. Nicholas Rosen von Rosenstein fue el primer autor en emplear el término “tos de origen gástrico” en el siglo XVIII. En 1802, William Heberden observó que “En algunas personas la respiración se vuelve más rápida y dificultosa después de las comidas”. En 1892, Sir William Osler hizo hincapié en la necesidad de evitar comidas copiosas y, en 1934, Bray recalcó la tendencia a manifestar síntomas de obstrucción bronquial en personas que habían ingerido alimentos inmediatamente antes de retirarse a dormir. Kennedy sugirió en 1962 la posible influencia del reflujo silente en el desarrollo de diversas enfermedades respiratorias. En sentido opuesto, Barr señaló por primera vez en 1970 el posible papel de la obstrucción bronquial como causa de RGE<sup>3,61</sup>.

### **1.2.1. RGE Y ASMA**

De todos los posibles trastornos respiratorios asociados a RGE, el asma es el que ha sido analizado con mayor profundidad. En un estudio reciente de casos y controles se ha estimado una prevalencia de asma del 13% en niños con RGE frente al 7% en niños sanos<sup>9</sup>. A la inversa, otro estudio realizado en pacientes asmáticos evidenció mediante pHmetría que el 61% de ellos presentaba RGE<sup>10</sup>. Estas cifras son similares a las descritas en adultos<sup>3</sup>.

Una prueba indirecta de la asociación entre asma y RGE es la mejoría clínica de la sintomatología respiratoria constatada en una proporción de los



enfermos que son sometidos a tratamiento médico o quirúrgico antirreflujo<sup>32,62</sup>. En cambio, no todos los autores están de acuerdo con esta afirmación y defienden que asma y RGE son procesos muy frecuentes en la infancia y por ello no es extraño que puedan coincidir en un mismo individuo<sup>63</sup>. Más aún, el tratamiento del asma (salbutamol, teofilina, corticoides orales) y el aumento en el gradiente de presión toraco-abdominal propio de los pacientes asmáticos, pueden favorecer la aparición de RGE<sup>64-66</sup>.

Con los datos disponibles en la actualidad, puede afirmarse que el RGE es potencialmente un factor desencadenante o agravante del asma y viceversa, aunque la posible relación causa-efecto entre RGE y asma no haya podido establecerse de manera concluyente.

## **1.2.2. RGE Y OTROS PROCESOS RESPIRATORIOS**

### **1.2.2.1. NEUMONIA RECURRENTE**

La asociación entre RGE y neumonía recurrente secundaria a aspiración ha sido descrita en niños por lo demás sanos y en niños con patología neurológica de base o con alteraciones anatómicas del tracto digestivo superior<sup>67,68</sup>. Distintos estudios han demostrado además una mejoría de los episodios de neumonía tras tratamiento médico o quirúrgico antirreflujo<sup>69,70</sup>.

### **1.2.2.2. APNEA / EPISODIOS APARENTEMENTE LETALES**

En una revisión sistemática sobre las posibles enfermedades asociadas a episodios aparentemente letales (EAL), el RGE fue con diferencia la más frecuente, alcanzando el 31% del total de una muestra de más de 600 pacientes<sup>71</sup>.

Desde el punto de vista experimental, la infusión de ácido en el esófago en pacientes con historia de EAL ha demostrado que puede inducir episodios de apnea obstructiva o de desaturación. Esto sugiere que el mecanismo por el que el RGE puede provocar EAL es la estimulación por el ácido de los quimiorreceptores laríngeos, faríngeos y esofágicos, ocasionando como consecuencia un laringospasmo<sup>26,72,73</sup>. No obstante, mediante la medición del pH esofágico sin provocación ácida previa no se ha podido demostrar de manera concluyente una relación directa entre RGE y EAL<sup>74,75</sup>. A pesar de ello se acepta que el RGE puede ser un desencadenante, especialmente en lactantes en los que los episodios ocurren en vigilia, en posición supina y en el plazo de 1 hora tras la ingesta<sup>1,76</sup>. La eficacia del tratamiento antirreflujo tanto médico como quirúrgico refuerza esta posibilidad<sup>6</sup>.

### **1.2.2.3. TRASTORNOS LARÍNGEOS**

Determinadas alteraciones anatómicas como la laringotraqueomalacia y la estenosis subglótica están asociadas a una mayor prevalencia de RGE<sup>77-79</sup>. En la mucosa laríngea de algunos pacientes con laringomalacia se han descrito los mismos cambios inflamatorios que aparecen en la mucosa esofágica de pacientes con RGE<sup>80</sup>. Según distintos estudios, la prevalencia de RGE está también elevada en pacientes con laringotraqueitis recurrente<sup>81</sup>, disfunción de cuerdas vocales<sup>82</sup> y ronquera<sup>83</sup>. Se desconoce si el RGE contribuye a todos estos procesos o si es consecuencia del aumento de los esfuerzos respiratorios, sobre todo en el caso de la laringomalacia<sup>6,84</sup>.

#### **1.2.2.4. SINUSITIS CRÓNICA**

Según un estudio de casos y controles<sup>9</sup> en niños mayores de 2 años de edad, la prevalencia de sinusitis fue del 4.2% en pacientes con RGE frente al 1.4% en niños sanos, indicando que el RGE supone un factor de riesgo de sinusitis con una *odds ratio* de 2.3 (IC95%:1.7-3.2). Por otra parte, en un estudio no controlado realizado en 30 pacientes de 2 a 18 años con sinusitis crónica, el 63% presentó estudios de pHmetría patológicos<sup>85</sup>. De ellos, el 79% presentó una mejoría de los problemas de sinusitis constatada por los familiares tras tratamiento médico antirreflujo. No obstante y para determinados autores, mientras no se disponga de estudios prospectivos controlados sobre la eficacia del tratamiento médico o quirúrgico en la prevención de la sinusitis, no puede concluirse que el RGE contribuya a su aparición<sup>6</sup>.

#### **1.2.3. MECANISMOS IMPLICADOS**

Los mecanismos por los que el RGE puede ocasionar sintomatología respiratoria han sido analizados de manera exhaustiva y son los siguientes<sup>86,87</sup>:

##### **1.2.3.1. MECANISMO INDIRECTO. TEORÍA DEL “REFLEJO”**

El esófago y el árbol bronquial poseen un origen embrionario común a partir del esbozo alimentario primario y comparten la inervación por el nervio vago. La estimulación mecánica (dilatación) y química (acidez) del material refluido al esófago distal estimularía los receptores del nervio vago y, reflejamente, produciría broncoconstricción.

Esta teoría es defendida por autores como Mansfield<sup>88</sup>, quien demostró que la administración de ácido en el esófago de perros produce un aumento de las resistencias de la vía aérea, respuesta que puede ser abolida tras vagotomía. Otros autores comprobaron en pacientes asmáticos y no asmáticos con y sin RGE que la provocación esofágica con ácido (test de Bernstein) provoca el descenso de determinados parámetros en la espirometría forzada, y un aumento de las resistencias de la vía aérea y de la hiperrespuesta bronquial a la histamina y a la metacolina<sup>24,89,90</sup>.

La importancia del mecanismo reflejo fue confirmada por Harding<sup>91</sup>, quien demostró que la administración de atropina tanto en sujetos sanos como en asmáticos con RGE era capaz de prevenir el broncospasmo.

Según Schan<sup>90</sup>, la obstrucción bronquial debida a acidificación esofágica no depende de la existencia de esofagitis. De hecho, se piensa que esta respuesta existe en todos los sujetos y que puede actuar como un reflejo fisiológico protector, limitando la exposición de las vías aéreas al ácido. En el caso del reflujo patológico, este reflejo sería inducido con una frecuencia exagerada.

### **1.2.3.2. MECANISMO DIRECTO. TEORÍA DEL “REFLUJO”**

En este caso la sintomatología respiratoria aparece como consecuencia del daño en la vía aérea tras la aspiración del contenido gástrico.

La aspiración masiva de material gástrico (macroaspiración) ocasiona una neumonitis química grave y de instauración aguda, con posibilidad de hemorragia y edema pulmonar e hipoxemia severa. No obstante, la macroaspiración es improbable que aparezca asociada a RGE salvo que éste

se acompañe de enfermedades que cursen con una alteración del nivel de conciencia<sup>11</sup>.

En pacientes con RGE, es más probable la aspiración inadvertida de pequeños volúmenes (microaspiración) del material refluido al árbol respiratorio. Ésta puede producir una variedad de trastornos como asma crónica, bronquitis y/o neumonía, que cuando es repetida durante largo tiempo puede evolucionar a una fibrosis pulmonar. La aspiración recurrente se incluye, por tanto, en el diagnóstico diferencial dentro del estudio de la enfermedad crónica pulmonar<sup>92</sup>.

Chernow et al.<sup>93</sup> pusieron de manifiesto la existencia de aspiración pulmonar en pacientes asmáticos a los que instilaron en el estómago sulfuro coloidal marcado con Tecnecio<sup>99</sup>. Se les realizó una monitorización nocturna del pH esofágico y a la mañana siguiente se detectó una captación pulmonar patológica del isótopo en los pacientes que presentaban episodios prolongados de reflujo ácido.

Mediante monitorización simultánea del pH esofágico y traqueal en pacientes asmáticos, Jack<sup>94</sup> demostró una disminución en el pico de flujo espiratorio (PEF) de 8 l/min en caso de reflujo esofágico aislado. Cuando el descenso del pH esofágico se siguió de un descenso en el pH traqueal, la disminución del PEF fue de 84 l/min, indicando que la existencia de microaspiración produce un aumento de la reactividad bronquial.

Otra evidencia del importante papel que juega la microaspiración en la obstrucción bronquial procede de los estudios llevados a cabo por Tuchman<sup>95</sup>, quien demostró que la acidificación de las vías aéreas en gatos causa un

broncoespasmo mucho mayor que la acidificación del esófago distal, empleando una concentración de ácido significativamente menor.

### **1.2.3.3. NEUROPEPTIDOS. REFLEJOS LOCALES**

Los estímulos lesivos en el esófago y en la vía aérea provocan la activación de los nociceptores, cuyas terminales convergen en el sistema nervioso central. No obstante, los nociceptores pueden también transmitir señales localmente liberando, cuando son activados por el ácido y otros irritantes, una serie de neuropéptidos proinflamatorios como la sustancia P, la neurokinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Estas sustancias son responsables de la contracción del músculo liso, la secreción de moco, la vasodilatación con exudación plasmática y la quimiotaxis de células inflamatorias. Todo ello contribuye a aumentar la reactividad de las vías aéreas<sup>87,96</sup>.

No se conoce con exactitud en qué medida los mecanismos mencionados intervienen en la aparición de la sintomatología respiratoria aunque en general se piensa que la teoría refleja juega un papel más importante que el resto<sup>90,91,97</sup>. Sin embargo, las secuelas pulmonares a largo plazo pueden ser más graves cuando el mecanismo responsable es la aspiración recurrente. En este caso es más probable que la respuesta al tratamiento médico antirreflujo sea inadecuada (por nula respuesta o por recurrencia de los síntomas) y, por tanto, la cirugía puede ser la única alternativa terapéutica eficaz.

Por su trascendencia clínica y por sus implicaciones terapéuticas, es necesario establecer precozmente el diagnóstico de aspiración. El interés por

validar una prueba de utilidad para el diagnóstico de aspiración se ha visto reflejado en numerosos estudios publicados al respecto en los últimos años<sup>73,80,92,98-116</sup>.

A este respecto las técnicas de imagen suelen mostrar hallazgos inespecíficos, con excepción de la neumonía lipoidea que es característica de los procesos aspirativos. Por otro lado, aunque determinadas lesiones en la vía aérea superior evidenciadas con laringoscopia (edema subglótico, aritenoides y de cuerdas vocales y agrandamiento de la amígdala lingual) pueden sugerir aspiración asociada a RGE<sup>117,118</sup>, no siempre sirven para justificar la sintomatología respiratoria. Por último, la videofluoroscopia es la prueba de referencia para evaluar los trastornos de la deglución<sup>119</sup>, frecuentemente asociados a RGE. Consiste en un tránsito baritado modificado, mucho más sensible para detectar aspiración que el tránsito convencional aunque menos accesible que éste. Puede orientar sobre el posible origen de la aspiración (reflujo nasofaríngeo, RGE o disfunción deglutoria), pero su realización no es habitual fuera del contexto de un trastorno deglutorio a estudio.

### **1.3. MACRÓFAGOS ALVEOLARES CARGADOS DE LÍPIDOS Y ASPIRACIÓN PULMONAR**

El contenido gástrico normalmente incluye material graso de origen animal o vegetal. Si este material es aspirado, los macrófagos de las vías respiratorias lo fagocitan. Por tanto, puede establecerse la premisa de que la presencia de macrófagos alveolares cargados de lípidos es sugestiva de aspiración de material deglutido<sup>92</sup>.

La primera referencia que demuestra que los macrófagos alveolares cargados de lípidos (MCL) podrían tener valor en el diagnóstico de neumonía secundaria a la aspiración de lípidos se remonta a 1928, en el trabajo de Pinkerton<sup>92</sup>.

Alrededor de 45 años después Williams y Freeman<sup>99</sup> compararon 23 lactantes con alta sospecha de neumonía aspirativa (de leche) con un grupo control de 24 lactantes con otros procesos respiratorios mediante el análisis cualitativo de macrófagos cargados de material graso. Encontraron dichos macrófagos en 18 de los 23 lactantes pertenecientes al grupo sugestivo de padecer neumonía aspirativa y en ninguno de los 24 lactantes del grupo control, la mayoría de los cuales presentaban bronquitis de causa infecciosa o asmática, laringomalacia o RGE sin tos acompañante.

Corwin e Irwin<sup>100</sup> describieron en 1985 un índice semicuantitativo de macrófagos alveolares cargados de lípidos (IMCL) a partir de 100 células obtenidas de muestras de lavado broncoalveolar (LBA), con una puntuación entre 0-4 por cada célula basada en su contenido graso, y una puntuación máxima de 400. Estudiaron 9 adultos (media de edad de 60 años) con aspiración sospechada a partir de otros estudios y los compararon con 40 pacientes con problemas respiratorios presuntamente no aspirativos y con 9 voluntarios sanos. La media de las puntuaciones obtenidas fue de 207 en el grupo con aspiración, 121 en el grupo con otros problemas respiratorios y 0.6 en los sujetos sanos. Un índice mayor o igual a 100 tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 57% para el diagnóstico de aspiración. Concluyeron que la mera presencia de MCL en las secreciones de las vías respiratorias inferiores es un marcador inespecífico de enfermedad pulmonar



aunque la semicuantificación de los MCL puede ser de gran ayuda en la exclusión de la aspiración como causa de la enfermedad pulmonar.

El mismo índice empleado por Corwin e Irwin fue aplicado a niños por Colombo y Hallberg<sup>101</sup> en 1987, con la hipótesis de que los resultados serían diferentes dada la mayoría de pacientes adultos estudiados con cáncer pulmonar. Colombo y Hallberg compararon un grupo de 22 niños con aspiración recurrente comprobada clínica o radiológicamente con un grupo de 23 pacientes sin sospecha de aspiración. Los principales diagnósticos del segundo grupo eran neumonía, laringomalacia, fibrosis quística, atelectasias y asma. Encontraron un IMCL medio de 139 en el grupo con aspiración y de 21 en el grupo sin sospecha de aspiración. Los intervalos fueron respectivamente de 86-241 y de 0-72, lo que muestra, obviamente, ausencia de superposición entre ambos grupos.

Posteriormente se han publicado otros trabajos cuyos resultados han dado lugar a conclusiones diferentes.

Nussbaum et al.<sup>102</sup> compararon un grupo de 74 niños con patología respiratoria crónica y diagnóstico documentado de RGE (mediante esofagograma con bario y pHmetría de 24 horas) con un grupo de 41 niños con patología respiratoria crónica sin RGE. Encontraron macrófagos cargados de lípidos en el 85% de los niños del primer grupo y en el 19% del grupo sin RGE.

En el estudio de Vejar y Le Cerf<sup>103</sup>, el IMCL medio de niños con neumonía aspirativa fue de 150 (intervalo 8-323) comparado con el IMCL medio de 1.3 de un grupo control (intervalo 0-4).

Adams et al.<sup>104</sup> estudiaron el IMCL de 80 adultos a los que se realizó lavado broncoalveolar por patología pulmonar. De ellos 18 habían sido

diagnosticados de aspiración antes de la broncoscopia mediante distintas técnicas. A su vez, 17 de los 18 tuvieron un IMCL mayor de 100 con un valor medio de 157 (94-238). En los otros 62 pacientes, el valor medio fue de 46 (0-303) y sólo 7 tuvieron un IMCL mayor de 100. Retrospectivamente, 3 de estos pacientes probablemente tenían problemas de aspiración. Encontraron que un IMCL de 100 tenía una sensibilidad del 94% y una especificidad del 89%. Concluyeron que el IMCL es un indicador sensible para la aspiración aunque no puede ser el único medio de diagnóstico.

Moran et al.<sup>80</sup> compararon el IMCL con el contenido en lactosa de los aspirados traqueales de neonatos intubados. Empleando el contenido de lactosa como diagnóstico de referencia de aspiración, encontraron que un IMCL mayor de 100 tenía una sensibilidad del 100% con una especificidad sólo del 22%.

Collins et al.<sup>105</sup> estudiaron 244 muestras de aspirado traqueal con un método modificado de cuantificación basado en una gradación de 0 a 3, asignando una puntuación de 3 a las muestras que presentaban más de 50 MCL. Este sistema de puntuación fue correlacionado con el diagnóstico clínico de RGE, aspiración o ambos, basándose en una combinación de pruebas diagnósticas y datos clínicos. Empleando estos criterios, encontraron que una puntuación de 3 tenía una sensibilidad del 61% y una especificidad del 97% para el diagnóstico de aspiración.

Ahrens et al.<sup>106</sup> publicaron su experiencia en una serie de 66 niños, aplicando un IMCL obtenido a partir del estudio de un total de 900 macrófagos con una puntuación máxima de 3.600. Los niños fueron divididos en 3 grupos. En el primer grupo se incluyó a niños con asma, bronquitis crónica o neumonía

recurrente, todos ellos con estudio de pHmetría patológico (grupo con RGE). El segundo grupo lo formaron niños con patología respiratoria variada y pHmetría normal (grupo sin RGE). El tercer grupo estaba compuesto por 20 niños sometidos a cirugía, sin antecedentes de alergia, patología respiratoria crónica o infección respiratoria aguda (grupo control). Obtuvieron una media de IMCL de 117 (10-956) en el primer grupo, 29 (5-127) en el segundo y 37 (5-188) en el tercer grupo o grupo control. Quizás la reflexión más interesante que apuntan es que ningún paciente sin RGE o sospecha de aspiración tuvo una puntuación mayor de 200, equivalentes a la puntuación de 22 si se emplea el IMCL habitual en el que se analizan sólo 100 macrófagos. No obstante hay que destacar que sólo 11 de los 32 pacientes del grupo RGE/enfermedad pulmonar tuvieron puntuaciones superiores a 200. Una posible explicación de este hecho es que el RGE no implica aspiración, especialmente para los asmáticos que representan la mayor parte de los pacientes de este grupo, cuya sintomatología estaría relacionada con un reflejo vagal o con la acción de los neuropéptidos. Por tanto, es posible que los pacientes con puntuaciones bajas no tengan aspiración asociada al RGE. Como los autores señalan, sus puntuaciones son significativamente menores (tras dividir las entre 9 para comparar con el IMCL que analiza 100 macrófagos) que las de otros estudios. Puede ser debido a la selección de los pacientes, ya que ninguno de sus enfermos presentaba clínica evidente de aspiración, como fue el caso en la mayor parte del resto de trabajos.

El estudio de Knauer-Fisher y Ratjen<sup>107</sup> contradice los resultados de los trabajos previamente mencionados. Estos autores analizan la utilidad del IMCL en un grupo de 18 niños con patología pulmonar variada sin antecedentes

clínicos de RGE ni sospecha de aspiración en comparación con un grupo control de 18 niños con edades similares sin patología respiratoria. El promedio del IMCL en los pacientes con patología respiratoria fue significativamente mayor que el del grupo control y similar al descrito en otros trabajos donde, a diferencia de éste, los pacientes presentaban clínica respiratoria secundaria a aspiración recurrente. Concluyen afirmando que el IMCL no es un marcador específico de aspiración silente ya que puede estar elevado en otras patologías respiratorias en las que se produciría una fagocitosis de los lípidos que componen el surfactante pulmonar (lípidos endógenos). Colombo<sup>92</sup> critica determinados aspectos sobre la selección de los pacientes de este estudio ya que las patologías respiratorias que presentan son las que habitualmente se sabe que pueden cursar con un aumento de la fagocitosis de los lípidos endógenos. También reclama la existencia de un grupo comparativo con sospecha de aspiración que suele estar presente en la mayoría de trabajos previos. Por último señala la posibilidad de distinguir el origen endógeno o exógeno de los lípidos fagocitados si las muestras se analizan con exhaustividad por parte de personal experto. Es importante recordar además que en estos pacientes no se había descartado la presencia de reflujo o aspiración aplicando sistemáticamente las técnicas disponibles (pHmetría, esofagograma con bario, gammagrafía pulmonar...).

Sacco et al.<sup>108</sup> estudiaron 20 niños con sintomatología respiratoria refractaria al tratamiento convencional y con historia clínica sugestiva de RGE. Como novedad respecto a anteriores trabajos, implican a los neutrófilos como posibles marcadores secundarios de aspiración pulmonar. Según estos autores, si el material aspirado es escaso puede no alcanzar los espacios

alveolares donde se encuentran los macrófagos y por tanto el IMCL pierde utilidad. En estos casos el principal indicador de la agresión respiratoria secundaria a aspiración sería el neutrófilo, cuya presencia puede cuantificarse en la muestra de LBA. Según la serie presentada, en los pacientes con pHmetría patológica (n=11) se obtuvo un IMCL y un porcentaje de neutrófilos en el LBA significativamente superior que en los pacientes con pHmetría normal (n=9).

Parameswaran et al.<sup>109</sup> apoyan la utilidad del IMCL en el diagnóstico de aspiración a partir de muestras de esputo en pacientes adultos. Emplearon como estándar de referencia de aspiración el reflujo orofaríngeo, definido como la presencia de un pH<4 en el electrodo esofágico proximal al menos en una ocasión (tras determinación con pHmetría de doble canal 24 horas). Un IMCL de 7 tuvo una sensibilidad del 90% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de aspiración.

Kazachkov et al.<sup>110</sup>, de forma similar a Kanuer-Fisher y Ratjen<sup>107</sup>, concluyen en su trabajo que el IMCL puede reflejar otros procesos además de la aspiración, como puede ser el caso de la obstrucción crónica de la vía aérea.

Más recientemente, diversos autores han propuesto el empleo de otros marcadores de aspiración criticando la escasa especificidad del IMCL.

Elidemir et al.<sup>111</sup>, estudiaron mediante inmunocitoquímica la presencia de proteínas lácteas (alfa-lactoalbúmina y beta-lactoalbúmina) en los macrófagos alveolares de ratones a los que instilaron leche por vía nasal. La sensibilidad de la técnica alcanza el 92% y, aunque sin aportar cifras, afirman que la especificidad es elevada cuando la técnica se aplica a controles. El mismo

grupo realizó un estudio en recién nacidos ventilados antes y después del inicio de la alimentación enteral, llegando a conclusiones similares<sup>73</sup>.

Krishnan et al.<sup>112,113</sup>, presentaron una serie de 98 pacientes en la que se estudió el IMCL en muestras de aspirado traqueal. De forma simultánea se analizó la existencia de pepsina gástrica en dichas secreciones como posible marcador de aspiración. La sensibilidad y especificidad del IMCL para el diagnóstico de aspiración secundaria a RGE fue del 38% y del 59% respectivamente (para un IMCL  $\geq 100$ ). Estos resultados son cuestionables por distintos motivos<sup>98</sup>. Los autores se basaron sólo en datos clínicos retrospectivos para establecer el diagnóstico de certeza de RGE (cuestionario de RGE infantil de Orenstein<sup>120</sup>). No tuvieron en cuenta que el RGE y la aspiración pueden existir en ausencia de clínica digestiva y que el RGE no siempre implica aspiración. Además, se asumió que el IMCL obtenido en el aspirado traqueal es superponible al obtenido en las muestras de LBA, lo cual puede ser inexacto. Prueba de ello es que el valor medio (IMCL=89) que obtienen en muestras traqueales de pacientes sin RGE y sin clínica respiratoria es claramente superior al valor medio en el LBA (IMCL=44) obtenido por otros autores en una muestra similar de pacientes<sup>115</sup>. Por otro lado, la sensibilidad y especificidad de la pepsina como marcador de aspiración fue de 59% y 79% respectivamente, lo cual no varía demasiado de los valores publicados para el IMCL de otros trabajos expuestos<sup>106,115</sup> (sensibilidad 50-69% y especificidad 86-88%). No obstante, la detección de pepsina en secreciones respiratorias permite distinguir el origen de la aspiración y podría ser interesante disponer de más estudios.

## 1.4. PLANTEAMIENTO

La patología respiratoria recurrente, refractaria al tratamiento convencional y no explicable por otras causas, plantea en la práctica clínica la existencia de un RGE de base con o sin aspiración pulmonar como origen del problema. La aspiración puede ocurrir además como consecuencia de trastornos deglutorios y/o patología neuromuscular; en ausencia de éstos, lo habitual es pensar en aspiración como un proceso asociado al RGE.

Las pruebas complementarias descritas en el apartado anterior (TIS/ test de sifonaje, gammagrafía, pHmetría esofágica, manometría, esofagoscopia con biopsia) pueden ser útiles para investigar la existencia y/o severidad del RGE, su fisiopatología, la composición del material refluido y la presencia y la severidad de la esofagitis. Exceptuando el TIS/ test de sifonaje, la gammagrafía y la videofluoroscopia, que pueden aportar escasa información sobre la aspiración pulmonar en pacientes con ERR, el resto de las pruebas no son útiles para ello. Como consecuencia, la confirmación diagnóstica de los procesos aspirativos relacionados con el RGE sigue siendo, en la mayoría de los casos, un problema sin resolver. La aspiración, dentro del estudio de la patología pulmonar crónica o recurrente, suele ser un diagnóstico de exclusión. Sin embargo no parece lo adecuado, si consideramos que el tratamiento quirúrgico antirreflujo puede ser la única solución. En este contexto, el IMCL ha sido el método diagnóstico más estudiado.

Los resultados sobre la utilidad del IMCL en el diagnóstico de aspiración son discordantes según los trabajos descritos, en parte debido a que:

- No existe una técnica diagnóstica que sirva de estándar de referencia para establecer la presencia de microaspiración.

- La técnica fue evaluada en poblaciones muy heterogéneas, incluyendo pacientes sanos y pacientes con clínica y/o radiología muy evidentes de aspiración, y pacientes con patología pulmonar en los que no se investigó la posibilidad de un RGE asociado. La utilidad de la prueba debe evaluarse en pacientes sintomáticos en los que no puede establecerse la existencia de aspiración después de haber aplicado otras técnicas. Además, el propósito debe ser estudiar el IMCL en todo proceso que pueda ser confundido con aspiración y no en aquellos en los que la clínica no plantee dudas y se disponga de otras técnicas menos agresivas para alcanzar el diagnóstico (fibrosis quística, bronquiolitis obliterante, alveolitis alérgica, embolismo graso.... ).

Los pacientes con clínica respiratoria recurrente inexplicable y/o refractaria al tratamiento convencional, constituyen la muestra idónea para analizar la utilidad del IMCL, tras investigar en ellos la existencia de RGE. Estos suelen ser los pacientes que en la práctica clínica generan dudas diagnósticas y sólo en ellos debería considerarse una técnica invasiva como la fibrobroncoscopia con LBA.

La principal limitación a tener en cuenta en el estudio del IMCL en el contexto de la ERR es que la clínica respiratoria no siempre implica aspiración, lo cual puede afectar falsamente a la sensibilidad de la prueba: incremento de falsos negativos al obtener IMCL no patológicos en pacientes que presentan clínica respiratoria atribuida de forma incorrecta a aspiración. En estos casos los síntomas aparecen en relación con el resto de mecanismos anteriormente expuestos (reflejo vagal y acción de los neuropéptidos). Esta posibilidad apenas ha sido considerada en los estudios sobre el IMCL mencionados (sólo



Colombo<sup>92</sup> hace alusión a ello en su crítica al estudio de Ahrens<sup>106</sup> descrito con anterioridad). En la práctica clínica es difícil demostrar la existencia de un mecanismo reflejo, salvo que pueda evidenciarse una relación temporal entre la aparición de clínica respiratoria y el registro de episodios de RGE en la pHmetría.

Por otro lado, los falsos positivos no suponen un problema tan importante como el de los falsos negativos, siempre y cuando la muestra haya sido seleccionada correctamente, ya que prácticamente queda reducida a aquellos casos en los que la aspiración tiene un origen distinto al RGE (trastornos deglutorios y/o enfermedad neurológica o neuromuscular).

Una vez establecido el valor diagnóstico del IMCL en pacientes debidamente seleccionados, el siguiente paso es valorar su implantación en la práctica clínica y diseñar un algoritmo diagnóstico y terapéutico con objeto de evitar exploraciones o terapias innecesarias y reducir las secuelas pulmonares de las microaspiraciones repetidas (como las bronquiectasias y la fibrosis pulmonar).

Estos aspectos no han sido tratados con la suficiente profundidad hasta el momento y, al menos en nuestro medio, no existe un criterio de actuación unánime ante la patología respiratoria recurrente sugestiva de origen aspirativo asociada a RGE.

Con estas premisas se ha efectuado el estudio que se expone a continuación, objeto de la presente tesis doctoral.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE TRABAJO**

---



## **2.1. HIPÓTESIS**

La heterogeneidad de las poblaciones en las que previamente ha sido estudiado el IMCL ha dado lugar a la obtención de resultados discordantes, con opiniones a favor y en contra de su utilidad. Hemos creído oportuno llevar a cabo un estudio en nuestro medio con una población amplia de pacientes cuya sintomatología aparezca exclusivamente en el contexto de una posible ERGE.

La hipótesis de nuestro trabajo es que la determinación del IMCL puede mejorar el rendimiento diagnóstico de la ERR cuando se aplica a una población seleccionada.

## **2.2. OBJETIVOS**

Los objetivos planteados son los siguientes:

1. Analizar el valor diagnóstico del IMCL en la enfermedad respiratoria secundaria a RGE en una población pediátrica seleccionada, en el ámbito de un hospital terciario.
2. Elaborar un protocolo diagnóstico-terapéutico para su aplicación en pacientes con sintomatología respiratoria sugestiva de ERR, en base a los conocimientos actuales y a los resultados obtenidos en la muestra estudiada.



## **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

---

---





### **3.1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio prospectivo basado en investigación de RGE y en la determinación del IMCL en niños con clínica digestiva y/o respiratoria sugestiva de esta enfermedad. Los pacientes fueron incluidos en un protocolo de forma consecutiva entre enero-2000 y diciembre-2003.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

### **3.2. SUJETOS DE ESTUDIO**

#### **3.2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes de edades comprendidas entre 0 y 14 años con clínica digestiva y/o respiratoria refractaria al tratamiento convencional sugestiva de ERGE, atendidos en el Hospital Infantil La Fe de Valencia y remitidos a las Secciones de Neumología y Cirugía o incluidos directamente desde las mismas. Fueron definidos los siguientes grupos:

- Grupo 1: Pacientes con clínica respiratoria.
- Grupo 2: Pacientes con clínica digestiva.
- Grupo 3: Pacientes con clínica respiratoria y digestiva.

Se incluyó un grupo 4 o grupo control, compuesto por pacientes sin historia sugestiva de ERGE a los que se realizó fibrobroncoscopia por otras causas.

#### **3.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron los pacientes con:

- Malformaciones congénitas graves.
- Cirugía esofágica previa.
- Patología neuromuscular.

### 3.2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estudió a 97 niños (55 varones) pertenecientes a los grupos 1, 2 y 3, procedentes de las secciones descritas en la Tabla 2, y a 12 niños (7 varones) pertenecientes al grupo 4 o grupo control, en los que la fibrobroncoscopia fue indicada por los procesos reflejados en la Tabla 3.

<i>Sección</i>	n
Cirugía	5
Alergia	8
Neumología	46
Gastroenterología	35
Hematología	1 (anemia ferropénica recurrente)
Neonatología	1 (apneas obstructivas)
Cirugía maxilofacial	1 (vómitos)

**TABLA 2. Procedencia de los pacientes**

Hiperclaridad pulmonar en lóbulo superior izquierdo  
 Quemaduras externas  
 Sospecha de cuerpo extraño (n=3)  
 Atelectasia persistente del lóbulo medio  
 Pectus excavatum: intubación selectiva  
 Papilomatosis laríngea  
 Tratamiento antifúngico. Paciente con fibrosis quística  
 Osteocondromatosis costal  
 Aspergillosis pulmonar. Paciente trasplantado renal  
 Control tumor carcinoide resecado

**TABLA 3. Indicaciones de la fibrobroncoscopia en el grupo control**

### **3.3. MÉTODOS**

#### **3.3.1. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

Tras una anamnesis detallada, los pacientes pertenecientes a los grupos 1,2 y 3 fueron incluidos en un protocolo de estudio en el que se realizó:

- Tránsito intestinal superior / test de sifonaje.
- pHmetría esofágica de 24 horas.
- Fibrobroncoscopia con LBA.
- Determinación del IMCL.
- Esofagogastroduodenoscopia con biopsia esofágica y del antro gástrico.
- Aislamiento microbiológico de *Helicobacter pylori*, manometría esofágica y test de ureasa (datos no utilizados en el análisis de resultados).

A los pacientes pertenecientes al grupo 4 o grupo control se les realizó fibrobroncoscopia con LBA y determinación del IMCL.

##### **3.3.1.1. TRÁNSITO INTESINAL SUPERIOR (TIS). TEST DE SIFONAJE**

El requisito previo de esta exploración fue el ayuno de 3-4 horas en los niños de hasta 2 años y durante toda la noche en los niños de edades posteriores.

En los niños mayores de 1 año se realizó el test de sifonaje. En los menores de 1 año se realizó un TIS completo, por la mayor incidencia de RGE asociado a patología obstructiva gastroduodenal en esta edad.

Para el test de sifonaje se administró por vía oral una suspensión de sulfato de bario con sabor a fresa, cuyo volumen osciló entre 120 y 240ml para

conseguir un grado de distensión gástrica adecuado y acorde a la edad del niño (Barigraf A.D., polvo para suspensión extemporánea. Juste, S.A.Q.F. Madrid).

Posteriormente, colocando al niño en decúbito supino en la mesa de exploración, se le hizo beber de 30 a 120ml de agua y se observó con escopia el esófago inferior. En caso de reflujo, éste apareció de forma brusca en cuanto el bolo de agua alcanzó el estómago; cuando no ocurrió así, se controló su posible aparición con escopia intermitente como máximo durante 5 minutos.

Se realizó radiografía (Rx) en el momento que el reflujo fue evidenciado. Los grados de reflujo se establecieron en función del nivel alcanzado por la columna de bario según la clasificación de McCauley<sup>121</sup>, con alguna modificación:

- Grado 1: reflujo sólo en esófago distal (figura 1).
- Grado 2: reflujo por encima de la carina (figura 2).
- Grado 3: reflujo en esófago cervical (figura 3).
- Grado 4: persistencia del reflujo en esófago cervical con cardias amplio patente. Aparición de vómito. La hernia de hiato fue incluida en este grupo.

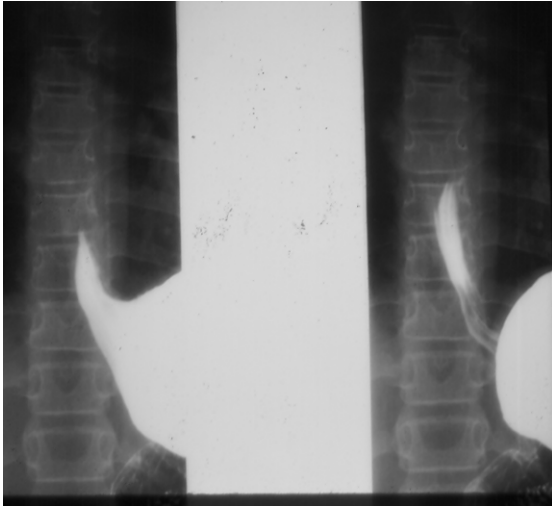
El radiólogo informó además de la existencia de aspiración al árbol traqueobronquial.

Para la realización del TIS se colocó al niño en decúbito supino y se le hizo ingerir la suspensión de bario. Se siguió la siguiente pauta de exploración:

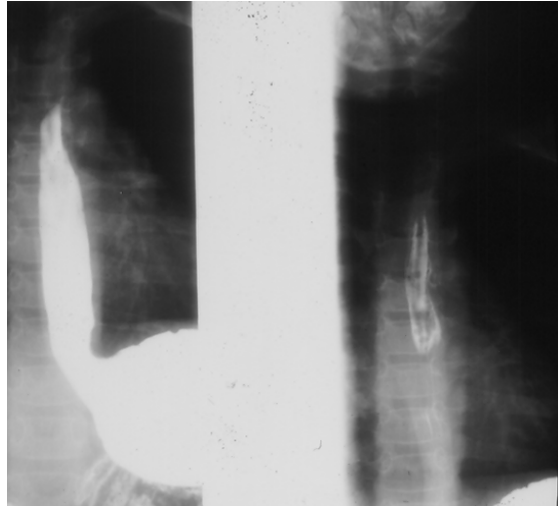
- Rx seriadas anteroposterior (AP) y lateral de esófago.
- Rx de estómago en AP.

- Con el paciente en prono, Rx en posición oblicua anterior derecha, para estudio del cardias, estómago, píloro y duodeno.

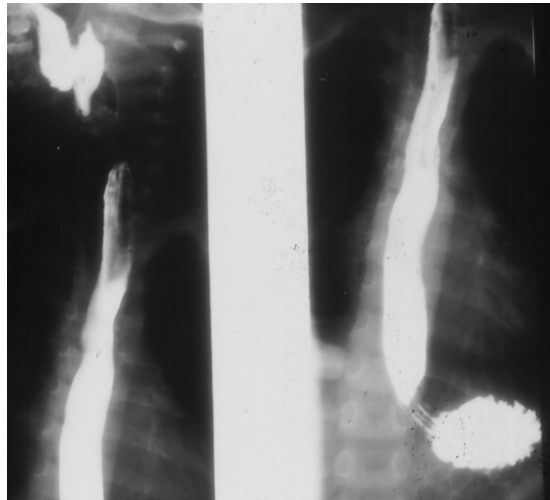
En caso de existir RGE, se aplicó la misma clasificación que para el test de sifonaje.



**Figura 1. RGE grado I**



**Figura 2. RGE grado II**



**Figura 3. RGE grado III**

### 3.3.1.2. pH-METRÍA ESOFÁGICA DE 24 HORAS

Para la realización de la prueba se exigió un ayuno previo de 6-8 horas. Los fármacos que pudieran afectar a la acidez gástrica o a la motilidad esofágica fueron retirados al menos 48 horas antes del estudio y fueron prohibidos durante el mismo. Se recomendó a los familiares seguir las pautas habituales de alimentación, actividades y sueño del niño para no falsear los resultados. Antes de iniciar el registro de datos se les proporcionó la hoja de eventos en la cual se anota el horario de las comidas, la posición del niño, horario del sueño y vigilia y síntomas aparecidos, indicando la hora<sup>122</sup>.

Se utilizaron los equipos Digitrapper Mark III y Digitrapper pH 100, (Medtronic Functional Diagnosis, Dinamarca) (figuras 4 y 5), conectados a una sonda semidesechable de doble canal de monocristales de antimonio con referencia externa fijada en la cara anterior del tórax (modelo Zinetics 24ME de Medtronic con 1.5mm de diámetro externo y modelo 26215 de Mediplus Ltd., Reino Unido, con 2.1mm de diámetro externo) (figura 6).



Figura 4. Equipo Digitrapper pH 100



Figura 5. Equipo Digitrapper Mark III

Antes del inicio de la prueba todo el sistema fue calibrado con soluciones tampón de pH 7.0 y 1.0 a temperatura ambiente. La unión esofagogástrica fue

identificada mediante manometría con el equipo PC Polygraph (Medtronic) (figura 7), anotando la longitud de catéter introducido hasta la llegada al esfínter esofágico inferior (EEI). Tras estudio manométrico completo (EES, cuerpo esofágico, EEI), la sonda de pHmetría fue introducida vía nasal, colocando el electrodo proximal a una distancia equivalente al 87% de la calculada con anterioridad para el EEI y el electrodo distal en estómago<sup>17</sup>. Posteriormente se efectuó una lectura del pH para asegurar que los electrodos estaban correctamente situados. Cuando por dificultades técnicas o falta de colaboración no pudo efectuarse la manometría, el electrodo fue identificado mediante visión fluoroscópica, dejando colocado el electrodo proximal sobre el tercer cuerpo vertebral por encima del diafragma y el distal intragástrico.



**Figura 6: Sondas de pHmetría**



**Figura 7: Equipo de manometría PC Polygraph**

El paciente fue remitido a domicilio y citado a las 24 horas para proceder a la lectura e interpretación de la prueba. La duración del registro nunca fue inferior a 18 horas (figuras 8 y 9). El sistema de puntuación empleado fue el índice de Boix-Ochoa<sup>123</sup>, que está integrado en el software del equipo (Polygram 98 Diagnostic Workstation de Medtronic) y tiene en cuenta los siguientes parámetros:

- Porcentaje de tiempo respecto al total en el que el pH es < 4. (IR)

- Número de episodios de reflujo.
- Número de episodios de reflujo  $\geq 5$  minutos.
- Episodio de reflujo más duradero.

Se consideró diagnóstico de RGE patológico una puntuación  $>12$ , según los valores de referencia presentados por el propio autor.

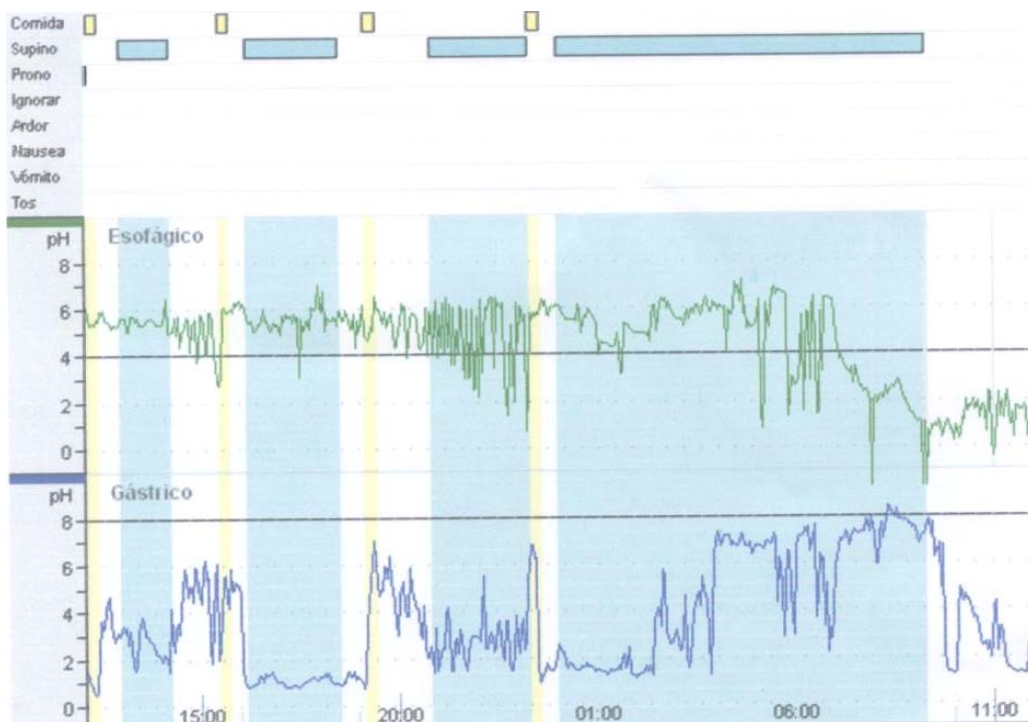


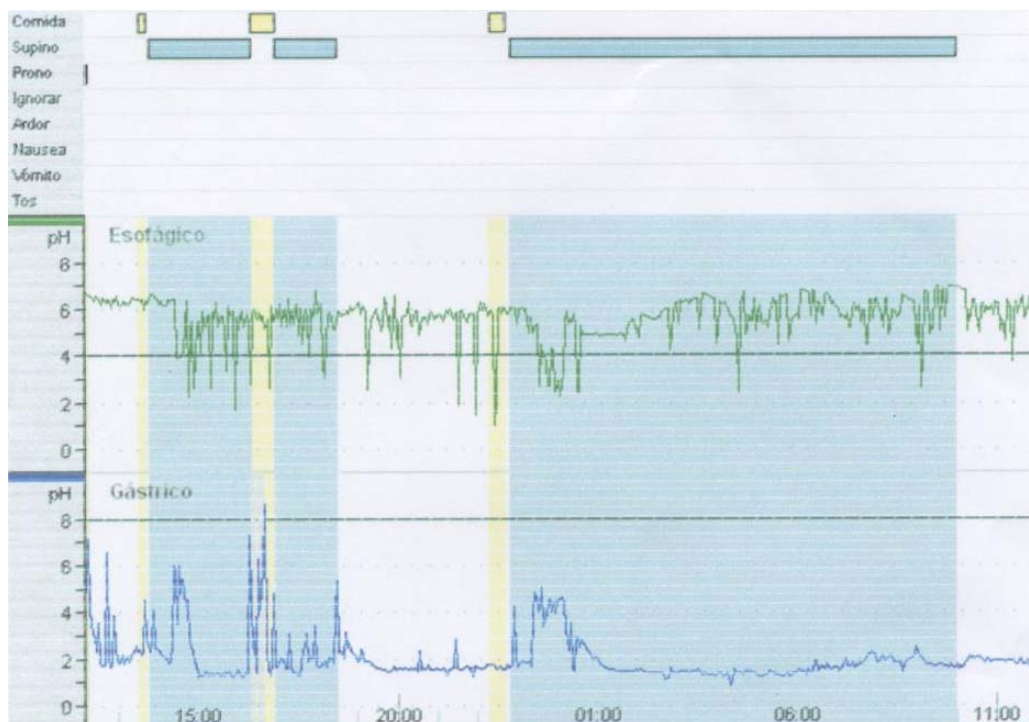
Figura 8. Registro patológico. El IR fue del 22% y el índice de Boix-Ochoa de 79

### 3.3.1.3. FIBROBRONCOSCOPIA Y LBA

Antes de la exploración se informó sobre los detalles de la técnica al niño y/o a sus cuidadores según la edad, y se pautó un ayuno mínimo de 6 horas.

Todas las exploraciones se realizaron en quirófano y en régimen de hospitalización.





**Figura 9. Registro normal. El IR fue del 1.5% y el índice de Boix-Ochoa de 9.5**

Para el procedimiento de la fibrobroncoscopia los pacientes fueron sometidos a anestesia general, debido a que la exploración se efectuó de manera simultánea a la endoscopia digestiva con biopsia esofágica y del antro gástrico. En los pacientes en los que las exploraciones se realizaron por separado y en los pertenecientes al grupo 4 se empleó una sedación-analgésica profunda<sup>124</sup>.

Una vez aplicado el régimen de sedación-anestesia, se introdujo un broncoscopio flexible por vía nasal directa o a través de una mascarilla nasobucal (figura 10) o de un tubo endotraqueal según los casos, siendo el fibrobroncoscopio emplazado en el lóbulo medio derecho. Como anestesia tópica, cuando fue precisa, fue empleada la lidocaina al 1%, a dosis no superior a 4mg/kg. Según la edad y el peso del niño, fueron empleados el fibrobroncoscopio modelo BF-P40 (Olympus Optical, Hamburgo, Alemania) con un diámetro externo de 4.9mm y un canal de trabajo de 2.2mm (en general

para niños mayores de 7-8 años o con peso superior a 20kg); o el fibrobroncoscopio modelo FB-10X (Pentax Asahi Optical, Hamburgo, Alemania) con un diámetro externo de 3.6mm y un canal de trabajo de 1.2mm (en general para niños por debajo de dicha edad o peso).

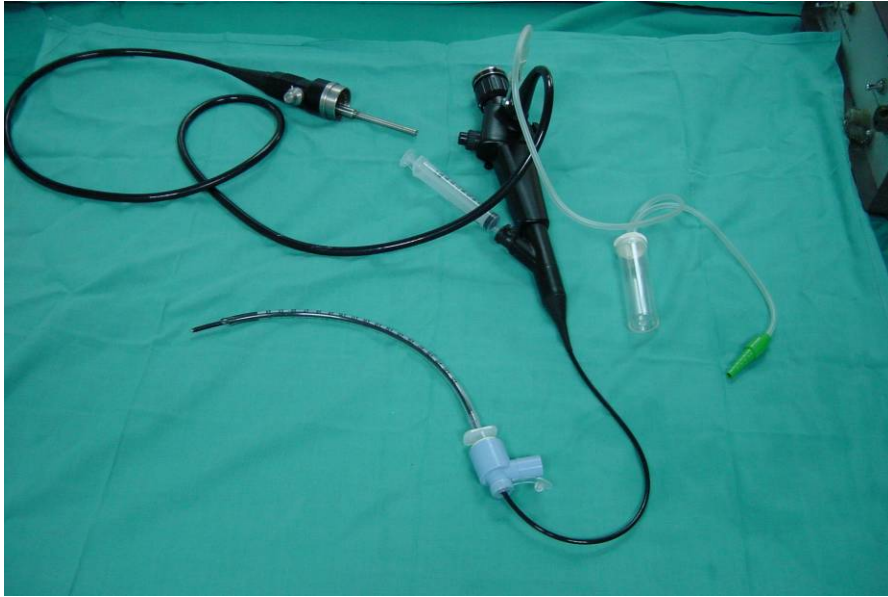
Las muestras de LBA fueron obtenidas siguiendo la normativa de la Sociedad Respiratoria Europea<sup>125</sup>.



**Figura 10. Introducción del fibrobroncoscopio por vía nasal a través de mascarilla facial**

Se empleó suero fisiológico a temperatura ambiente, con un volumen total de lavado de 3 ml/kg. Dicho volumen fue dividido en alícuotas de 1ml/kg en niños de menos de 20kg y en alícuotas de 20ml en niños con peso superior a 20kg. Cada alícuota fue instilada a través del canal de aspiración y aspirada posteriormente a un recipiente colocado en serie utilizando una presión de 25-100 mm/Hg (Figura 11).

Una muestra del líquido obtenido tras aspiración de la primera alícuota fue vaciado en un contenedor marcado como “A” mientras que otra muestra procedente del resto de las alícuotas fue vaciada en otro contenedor marcado como “B”. Ambas fueron remitidas a citología para cuantificación del IMCL.



**Figura 11. Fibrobronscopio adaptado a un tubo endotraqueal junto al material necesario para la realización del LBA.**

#### **3.3.1.4. CUANTIFICACIÓN DEL IMCL**

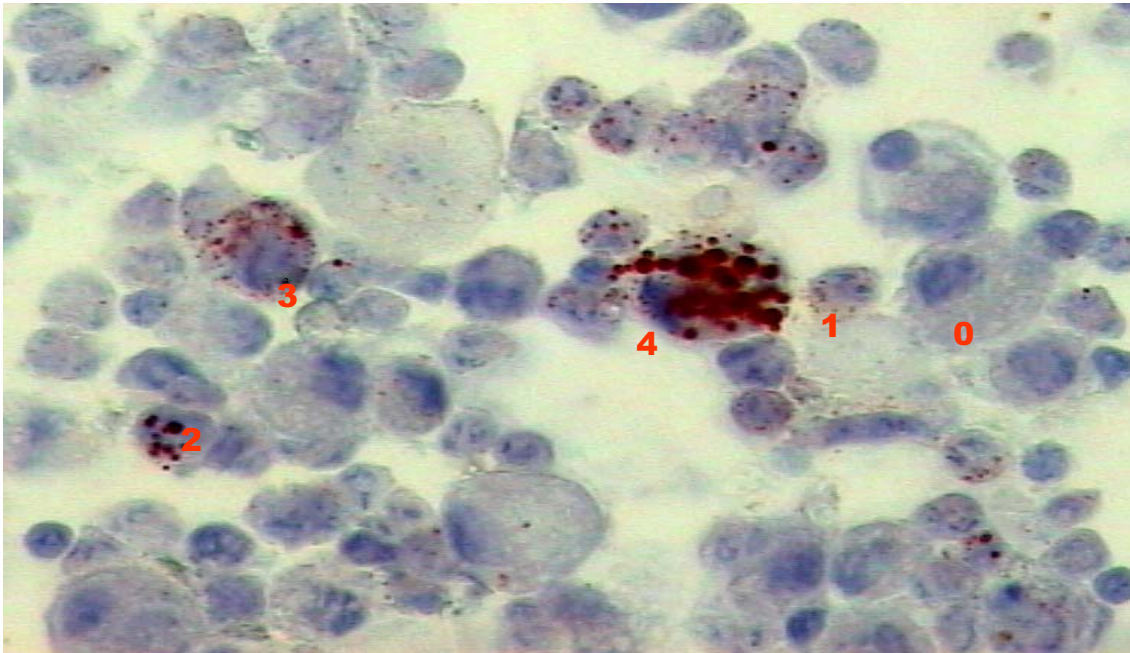
Fue realizada siempre por el mismo facultativo, sin facilitarle detalles clínicos ni resultados de otras exploraciones complementarias. Las muestras de LBA fueron centrifugadas durante 10 minutos a 1200 rpm (Cytospin 3. Shandom Gmb H, Frankfurt, Alemania), desechando el sobrenadante. En un portaobjetos se colocó 2 gotas de la suspensión celular concentrada. Posteriormente se procedió a su fijación con alcohol de 50° seguida de tinción con *Sudan Red* durante 10 minutos. Después de lavado con alcohol y con agua destilada, se realizó una tinción con hematoxilina durante 1 minuto y de nuevo lavado con agua destilada.

El método de cuantificación utilizado fue el descrito por Colombo y Hallberg<sup>101</sup>. En cada uno de los portaobjetos son evaluados microscópicamente un total de 100 macrófagos, que se clasifican en 5 grupos dependiendo de la cantidad de lípidos que muestran en el citoplasma (figuras 11 y 12):

- Tipo 0: ausencia de lípidos.

- Tipo 1: los lípidos ocupan 1/4 de la superficie del citoplasma.
- Tipo 2: ocupan de 1/4 a 1/2.
- Tipo 3: ocupan de 1/2 a 3/4.
- Tipo 4: los lípidos ocupan todo el citoplasma del macrófago.

Por tanto, la puntuación obtenida oscila entre 0 y 400 como valores extremos. En la serie de Collombo y Hallberg, se estableció como indicativo de aspiración pulmonar un valor de IMCL de 85 o superior. Dado que en trabajos posteriores<sup>115</sup> se ha utilizado la misma referencia, es la que hemos tenido en cuenta inicialmente en nuestro estudio.



**Figura 12.** Extensión que muestra numerosos macrófagos con vacuolas lipídicas de localización citoplásmica que se tiñen de coloración rojiza con la técnica para grasas *Sudan Red*. Se realiza una valoración semicuantitativa según la cantidad de vacuolas lipídicas por célula. La numeración se corresponde con el tipo de macrófago definido en el texto.

Con objeto de analizar la concordancia entre los valores de IMCL, se evaluaron las puntuaciones tanto del contenedor “A” como del contenedor “B” en un subgrupo de pacientes (ver análisis estadístico).

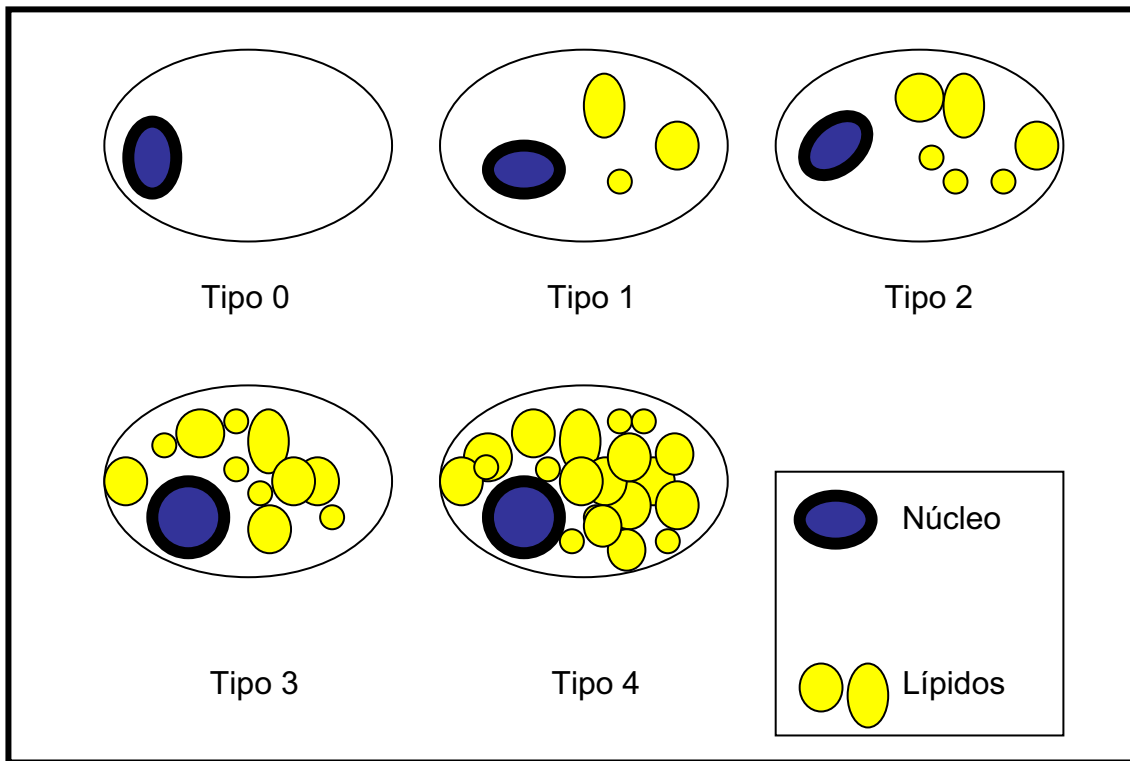


Figura 13 . Macrófagos teñidos con *Sudan Red*. Las células se clasifican por la cantidad de lípidos que muestran.

### 3.3.1.5. ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA (EGD)

Fue programada junto a la fibrobroncoscopia y LBA y realizada tras ésta durante el mismo acto anestésico en la mayoría de los casos, aunque excepcionalmente las exploraciones se realizaron en días distintos. En uno u otro caso se efectuó bajo anestesia general. Se empleó un videogastroscoPIO Olympus GIF 160 (2101484) con diámetro externo de 8.6mm y canal instrumental de 2.8mm (utilizando un procesador de imágenes Olympus modelo Exera CV-160). Se tomaron muestras de biopsia esofágica 2-3 cm por encima de la línea Z (estudio histológico) y en el antro gástrico (estudio histológico, test de ureasa y estudio microbiológico de *Helicobacter pylori*), empleando pinzas de biopsia tipo cuchara FB-21K-1 (Olympus), con un

diámetro de 1.8mm y una longitud de 1550mm. Las muestras fueron depositadas en un contenedor con formol.

Se empleó la clasificación endoscópica de esofagitis de Savary-Miller modificada<sup>126</sup>:

- Grado 1: Eritema, edema, lesiones no confluentes por encima de la unión escamocolumnar.
- Grado 2: Erosiones longitudinales confluentes no circunferenciales.
- Grado 3: Erosiones longitudinales confluentes y circunferenciales que sangran.
- Grado 4: Ulceración, estenosis o acortamiento.
- Grado 5: Esófago de Barret.

### **3.3.1.6. BIOPSIA ESOFÁGICA Y DEL ANTRO GÁSTRICO**

Las biopsias se procesaron según la siguiente metodología. Una vez realizadas distintas secciones de las piezas de biopsia, fueron incluidas en parafina mediante un procesador automático de tejidos (autoprocesador Technicon ; Technicon Instruments Corp., Tarrytown, NY , EEUU), pasando previamente por una serie de baños consecutivos: fijación con formol neutralizado al 10% y alcohol de 70°, deshidratación con alcohol de 96° y 100°, aclaramiento con alcohol de 100° y tolueno e impregnación en parafina a 60° C.

Una vez formado el bloque de parafina de cada una de las piezas, se realizaron cortes histológicos de 6 a 8µm de espesor con microtomos histológicos convencionales, que se extendieron sobre un baño de flotación de agua caliente a 45° C, siendo recogidas sobre portaobjetos.

Las secciones obtenidas fueron posteriormente desparafinadas manteniéndose en estufa a 60° C durante 30 minutos y sometiéndolas a 3 baños de xilol de 10 minutos y por último, para deshidratarlas se realizaron 3 baños de alcohol de 96° C de 10 minutos y uno de alcohol absoluto, para finalmente lavarlas en agua corriente.

Posteriormente se realizó la tinción de las secciones histológicas con hematoxilina-eosina. El análisis microscópico de los cortes se realizó en un microscopio Olympus BH2.

La clasificación histológica de esofagitis empleada fue la siguiente<sup>127</sup> (simplificada de la clasificación propuesta por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica<sup>17</sup>):

- Esofagitis leve (Grado 1).
  - Hiperplasia de células basales.
  - Aumento del tamaño de las papilas.
- Esofagitis moderada (Grado 2).
  - Infiltrado inflamatorio.
- Esofagitis severa (Grado 3).
  - Úlceras, cambios metaplásicos.

### **3.3.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE REFERENCIA**

Los pacientes fueron tratados según criterio médico con antsecretorios, procinéticos o una combinación de ambos, valorando la respuesta clínica a los 2-3 meses. La decisión quirúrgica se individualizó en función de la clínica y/o el resultado de las exploraciones complementarias.

Se consideró diagnóstico positivo de ERGE el haber sido sometido a cirugía antirreflujo o haber objetivado mejoría o resolución clínica con el tratamiento farmacológico (tanto de la clínica digestiva como de la respiratoria).

Hubo pacientes en los que la escasa traducción clínica en el momento de la realización de las pruebas o la desaparición espontánea de la misma no justificó un tratamiento antirreflujo. En otros pacientes, la realización de las pruebas diagnósticas y el análisis de los resultados fueron anteriores a la decisión terapéutica. Al no poder aplicar en estos pacientes el criterio "respuesta al tratamiento", la asignación del diagnóstico se basó en criterios clínicos (tendencia a la resolución espontánea de los síntomas, persistencia e intensidad de los mismos, valoración de otras posibilidades diagnósticas) y en el resultado del resto de exploraciones complementarias, sin tener en cuenta el resultado del IMCL.

Se consideró diagnóstico positivo de ERR el haber presentado síntomas respiratorios además de reunir los criterios de ERGE.

Los diagnósticos de ERGE y ERR fueron establecidos separadamente por 2 investigadores (pediatra y cirujano), determinando posteriormente el grado de concordancia entre ambos.

### **3.3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos descriptivos se han expresado como porcentajes, medianas con sus intervalos o medias con sus desviaciones estándar (DE) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%), y gráficamente mediante diagramas de caja.

Las variables cuantitativas paramétricas fueron analizadas mediante la prueba *t* para muestras independientes o apareadas y mediante el análisis de



la variancia ANOVA de un factor con la corrección de Bonferroni. Las variables cuantitativas no paramétricas fueron analizadas mediante la prueba  $U$  de Mann-Whitney .

La correlación entre las distintas variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

El grado de asociación entre variables cualitativas se analizó mediante la prueba  $\chi^2$  de Pearson y la prueba exacta de Fisher.

Se estableció como significativo un valor  $p < 0,05$  para todos los análisis.

El grado de concordancia entre los observadores para el diagnóstico de ERGE fue determinado mediante el coeficiente de Kappa, mientras que el grado de concordancia entre los valores del IMCL de los contenedores A y B fue determinado mediante el coeficiente de correlación intraclass.

Las propiedades del IMCL como prueba diagnóstica para un determinado punto de corte se describen en términos de sensibilidad (S) y especificidad (E) con el IC 95% y con la razón de verosimilitud positiva (RVP), calculados a partir de las tablas de contingencia como sigue:

- $S = VP / VP + FN$  (siendo VP los verdaderos positivos y FN los falsos negativos).
- $E = VN / VN + FP$  (siendo VN los verdaderos negativos y FP los falsos positivos).
- $RVP = S / (1 - E)$ . Indica en qué medida un IMCL patológico es más probable en niños con la enfermedad estudiada (ERR) que en niños sin ella.

La frecuencia de la enfermedad (ERR) en la muestra fue considerada como la probabilidad pre-test (PRE), lo cual indica la probabilidad de

enfermedad antes de realizar una determinada prueba diagnóstica, en este caso el IMCL.

Las *odds* pre-test y post-test así como la probabilidad post-test fueron calculados a partir de la RVP y de la PRE<sup>128</sup> :

- *Odds* pre-test =  $PRE / 1 - PRE$
- *Odds* post-test = *Odds* pre-test x RVP
- Probabilidad post-test:  $Odds\ post-test / 1 + odds\ post-test$ . Indica la probabilidad de enfermedad después de haber aplicado la prueba diagnóstica.

Con objeto de averiguar el punto de corte que maximiza el valor de la sensibilidad, especificidad y RVP del IMCL, se construyó una curva ROC (siglas de "*Receiver Operating Characteristics*") o curva de rendimiento diagnóstico.

El análisis de los datos fue realizado con el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc. Chicago. IL. EEUU) versión 11.0.1 para Windows (Microsoft Corp. EEUU).

## **4. RESULTADOS**

---



## 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La Tabla 1 muestra la sintomatología presentada y la edad al inicio de la misma en los pacientes correspondientes a los grupos 1, 2 y 3.

En los pacientes del grupo 4 o grupo control la fibrobroncoscopia con LBA fue realizada a una edad mediana de 5.4 años (0.5-12) mientras que en el resto de los grupos el estudio se realizó a una edad mediana de 4.9 años (0.2-15). La diferencia de edad entre el grupo control y el resto de los grupos en el momento de la exploración no fue significativa ( $p = 0.93$ ).

<i>Sintomatología</i>	<i>n</i>	<i>Edad de inicio (Mediana [Intervalo])</i>
Respiratoria (Grupo 1) tos laringitis apnea bronquitis neumonía broncoespasmo	35	0.5 (0.1-10)
Digestiva (Grupo 2) dolor abdominal vómitos / regurgitaciones pirosis desmedro anemia ferropénica	35	4.8 (0.1-12)
Ambas (Grupo 3)	27	1.3 (0.1-11)

**TABLA 1. Distribución según la sintomatología y edad de inicio de la clínica (años). n= número de pacientes.**

## 4.2. ASIGNACIÓN DE DIAGNÓSTICOS DE ERGE Y ERR

### 4.2.1. SEGÚN RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO

En 73 pacientes (75%) se pautó tratamiento médico. Los fármacos empleados fueron procinéticos (14.5%), antisecretores (56.5%) o una

combinación de ambos (29%). La edad mediana al inicio del tratamiento fue de 4.5 años (0.15-15). Se produjo una mejoría clínica en el 52% de los pacientes tratados y una resolución de la sintomatología en el 17%. En 23 pacientes tratados (31%) no hubo respuesta al tratamiento; en 16 de ellos fueron consideradas otras posibilidades diagnósticas y en los 7 restantes fue indicada la intervención quirúrgica al presentar clínica severa no compatible con otras etiologías y al encontrar alteraciones importantes en las pruebas diagnósticas en comparación con los anteriores, especialmente en la pHmetría (Tabla 2).

<i>Pacientes sin respuesta al tratamiento médico</i>	INDICE DE BOIX-OCHOA	
	Mediana	Intervalo
Intervenidos (N=7)	41.5*	20-146
No intervenidos (N=16)	18	4-79

**TABLA 2. Diferencias en el índice de Boix-Ochoa entre los pacientes intervenidos y los no intervenidos, dentro del grupo en el que no hubo respuesta al tratamiento médico.\*(p<0.01)**

En base a esta respuesta al tratamiento, 50 pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de ERGE, aunque 2 pacientes fueron excluidos porque la mejoría fue atribuida a la existencia de una gastritis crónica y no a ERGE.

En 24 pacientes (25%) no se pautó tratamiento médico. En ellos se aplicaron medidas posturales y dietéticas y otras medidas distintas al tratamiento antirreflujo (fundamentalmente antiasmáticos, desalergenización ambiental, dieta hipoalergénica y psicoterapia). Sólo 5 de estos pacientes presentaban clínica digestiva. Se comprobó una resolución completa de la sintomatología en 15 pacientes; a pesar de ello se asignó el diagnóstico de ERGE a un paciente con vómitos cíclicos, hernia de hiato con datos sugestivos

de esofagitis radiológica e histológica y alteración de la pHmetría. En los otros 9 pacientes persistió la clínica aunque en todos ellos se observó una mejoría. En la mayor parte de los pacientes no tratados la evolución sugirió un problema infeccioso recurrente de vías respiratorias o un asma.

El número total de pacientes diagnosticados de ERGE según todos estos criterios es de 49. El grado de concordancia entre los investigadores fue analizado en 76 pacientes, con un índice de *kappa* de 0.87.

#### **4.2.2. SEGÚN INDICACIÓN QUIRÚRGICA**

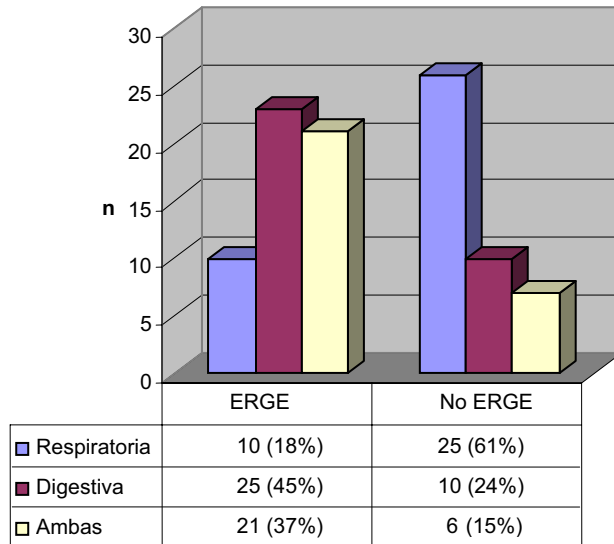
La indicación quirúrgica fue establecida en 13 pacientes, 6 de los cuales habían presentado una respuesta parcial al tratamiento médico y están incluidos en los 49 pacientes del grupo anterior. En los 7 pacientes restantes no hubo respuesta al tratamiento médico. La edad mediana en el momento de la intervención fue de 6.7 años (1.1-16.4). La clínica presentada fue respiratoria en 3 pacientes (23%), digestiva en 5 (46%) y mixta en 4 (31%).

La cirugía se efectuó por vía laparoscópica en 12 pacientes (92.3 %). En 2 pacientes se utilizó la técnica de Boix-Ochoa; en el resto se llevó a cabo una funduplicatura de Nissen.

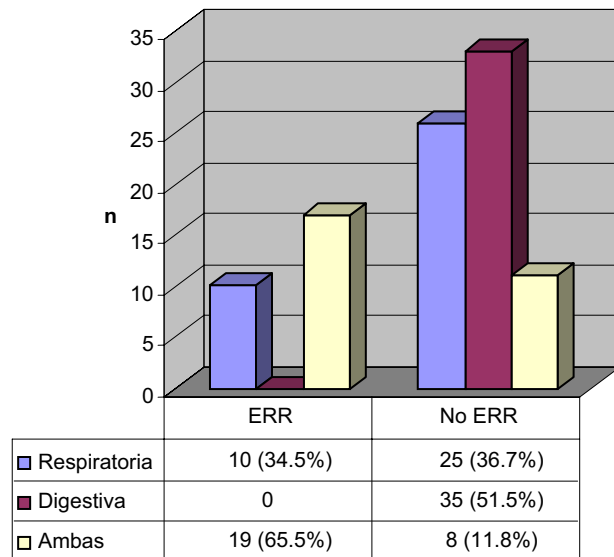
Por tanto, el número total de pacientes con diagnóstico de ERGE fue de 56 (58% del total). La distribución de los pacientes según la sintomatología presentada queda reflejada en la Gráfica 1.

De los 56 pacientes con ERGE, 29 fueron diagnosticados de ERR por presentar clínica respiratoria asociada (Gráficas 2 y 3).

La edad de inicio de la sintomatología fue similar en los pacientes con diagnóstico de ERGE ( $p=0.12$ ) y de ERR ( $p=0.48$ ) en comparación con el resto.

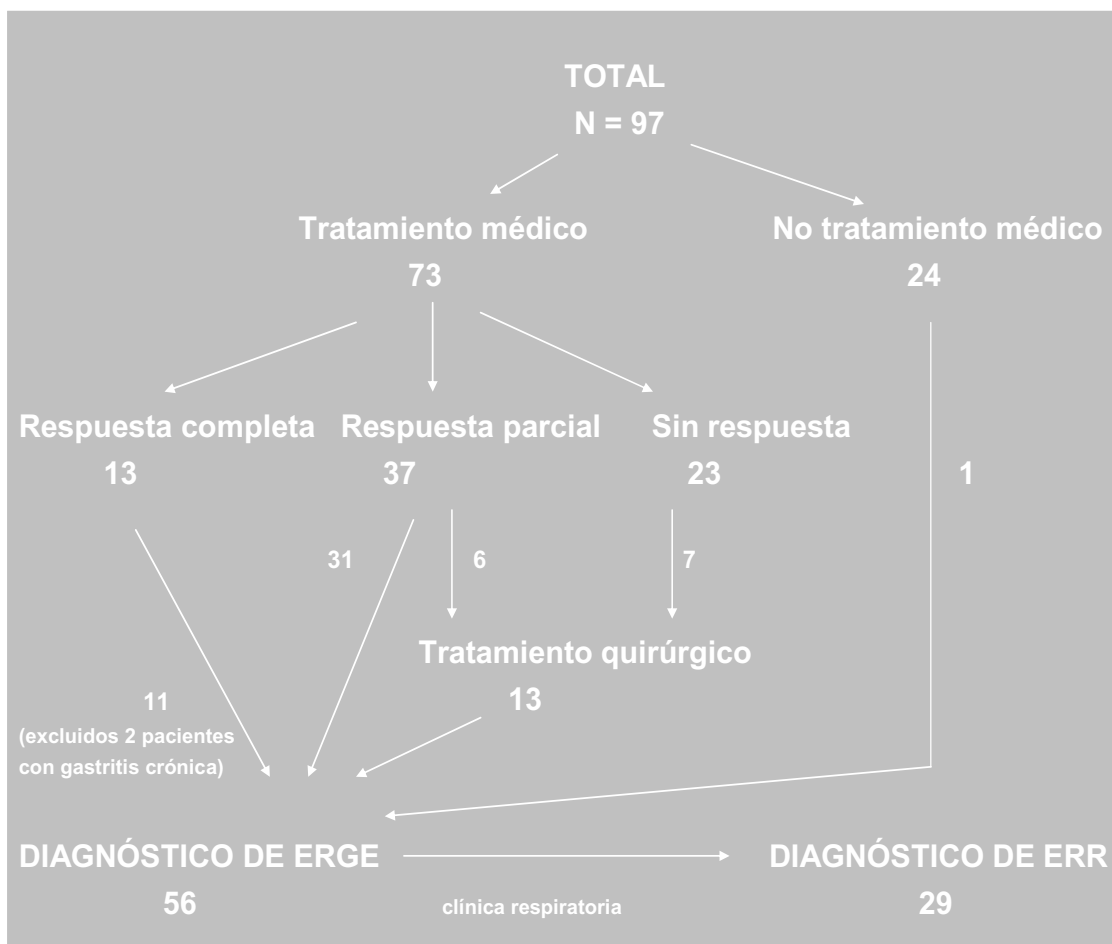


**GRÁFICA 1.** Distribución de la sintomatología según la existencia o no de RGE. En las casillas figura el número (n) de pacientes y el porcentaje respecto al total de cada grupo.



**GRÁFICA 2.** Distribución de la sintomatología según la existencia o no de ERR. En las casillas figura el número (n) de pacientes y el porcentaje respecto al total de cada grupo.





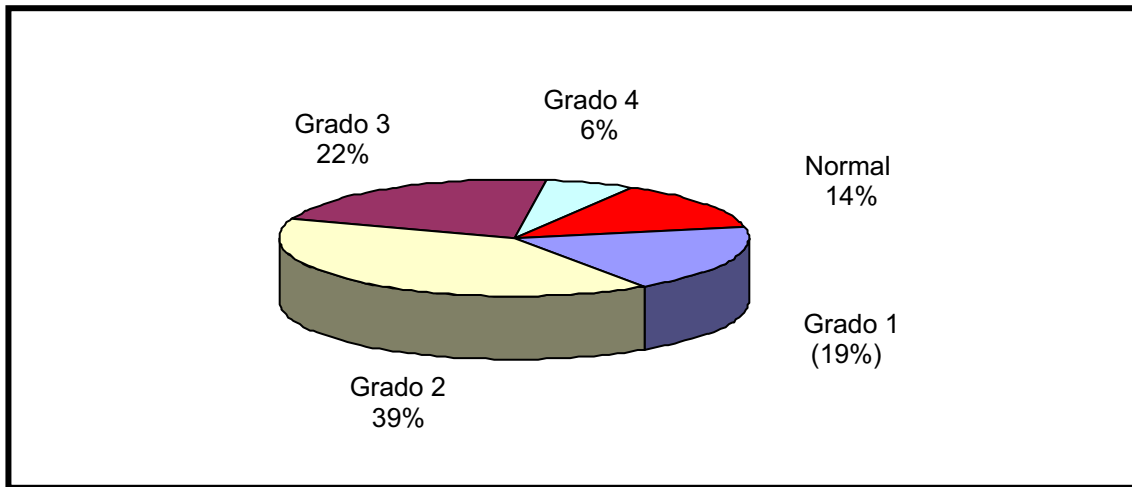
**GRÁFICA 3.** Asignación de diagnósticos de ERGE y ERR según los criterios de referencia explicados en el texto. N: número total de pacientes.

### 4.3. TRÁNSITO INTESTINAL SUPERIOR / TEST DE SIFONAJE

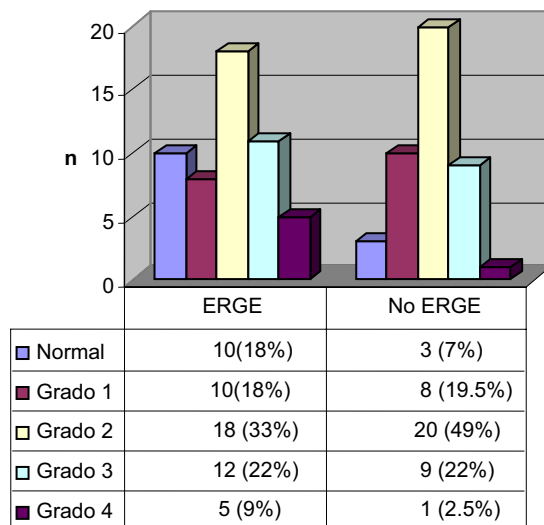
El estudio fue valorable en 95 pacientes, siendo normal en el 13% de los casos (Gráfica 4). El 82% de los pacientes a los que les fue asignado el diagnóstico de ERGE presentó un resultado patológico (grado 1 o superior). No obstante, el resultado fue también patológico en el 93% de los pacientes sin diagnóstico de ERGE (Gráfica 5). No hubo diferencias significativas en los hallazgos del TIS/test de sifonaje entre ambos grupos de pacientes ( $p=0.26$ ).

Paralelamente, el grado de reflujo radiológico en los pacientes con diagnóstico de ERR no fue significativamente superior al de los pacientes sin ERR ( $p=0.86$ ).

Se puso de manifiesto la existencia de una hernia de hiato en 6 pacientes, de los cuales 5 pertenecían al grupo de pacientes con diagnóstico de ERGE.



**GRÁFICA 4.** Distribución de los grados de reflujo en la muestra según el TIS/test de sifonaje . N = 95.



**GRÁFICA 5.** Distribución de los grados de reflujo según el diagnóstico de ERGE . En las casillas figura el número (n) de pacientes y el porcentaje respecto al total de cada grupo.

Los pacientes con reflujo de grado 3 y 4 presentaron un índice de Boix-Ochoa significativamente superior al de los pacientes con grado menos severo de reflujo (Gráfica 6).

En cambio, no hubo una asociación entre el resultado del TIS/test de sifonaje (normal o patológico) y el resultado de la pHmetría (normal o patológico, con el punto de corte establecido en una puntuación de 12) ( $p=0.33$ ).

Tampoco existió una asociación entre el resultado del TIS/test de sifonaje y la existencia de esofagitis histológica ( $p=0.73$ ).

#### **4.4. pHMETRIA ESOFÁGICA DE 24 HORAS**

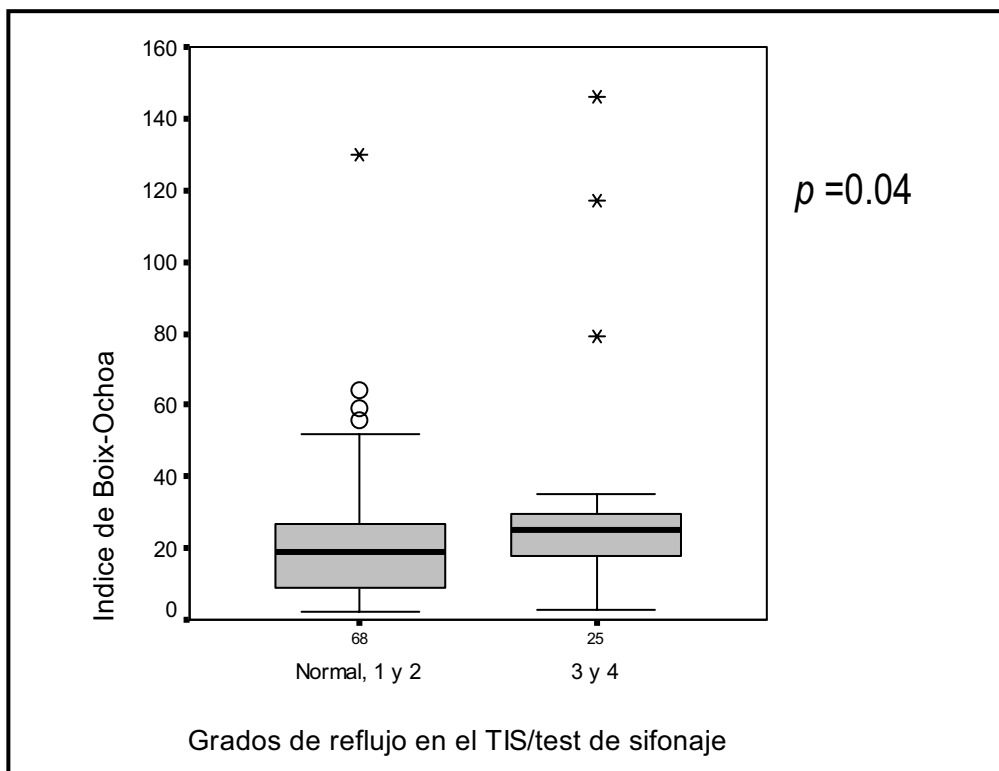
El estudio fue valorable en 95 pacientes. El índice de Boix-Ochoa fue significativamente mayor en los pacientes a los que les fue asignado el diagnóstico de ERGE que en el resto (Gráfica 7). No obstante, el 50% de los pacientes sin ERGE presentó una pHmetría patológica.

Los pacientes con diagnóstico de ERR no presentaron diferencias significativas en el índice de Boix-Ochoa en comparación con los pacientes sin diagnóstico de ERR ( $p=0.21$ ). Sólo 4 pacientes con ERR (13.8%) presentaron una pHmetría normal.

Se comparó también el índice de Boix-Ochoa de pacientes con ERR con el del resto de pacientes con diagnóstico de ERGE sin clínica respiratoria. Las diferencias no fueron significativas ( $p=0.64$ ).

No hubo diferencias significativas en el índice de Boix-Ochoa entre pacientes con y sin esofagitis ( $p=0.20$ ) ni entre cada uno de los distintos grados de esofagitis (ANOVA,  $p=0.15$ ).

		INDICE DE BOIX-OCHOA				
		Media	IC 95%	DE	Mediana	Intervalo
GRADO DE RGE EN EL TIS/TEST DE SIFONAJE	Normal, 1 y 2 (n=68)	21.86	17.24-26.49	19.10	19	2-130
	3 y 4 (n=25)	32.94	19.30-46.57	33.02	25	3-146



**GRÁFICA 6.** Diferencias en el índice de Boix-Ochoa según el grado de RGE en el TIS/test de sifonaje. n= número de pacientes

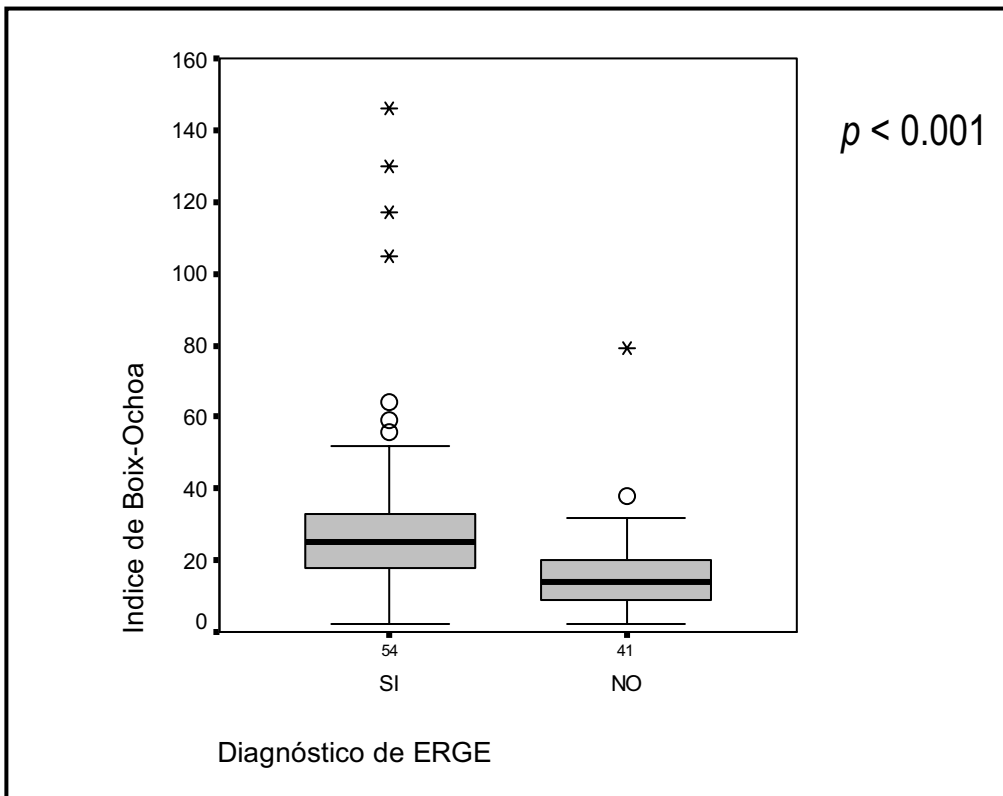
No existió una asociación entre las variables “diagnóstico de esofagitis” (presente o ausente) y “resultado de la pHmetría” (normal o patológico) ( $p=0.75$ ).

#### 4.5. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE ESOFAGITIS

El estudio histológico fue valorable en la totalidad de los pacientes, con un claro predominio de resultados normales (Gráfica 8). Los pacientes con

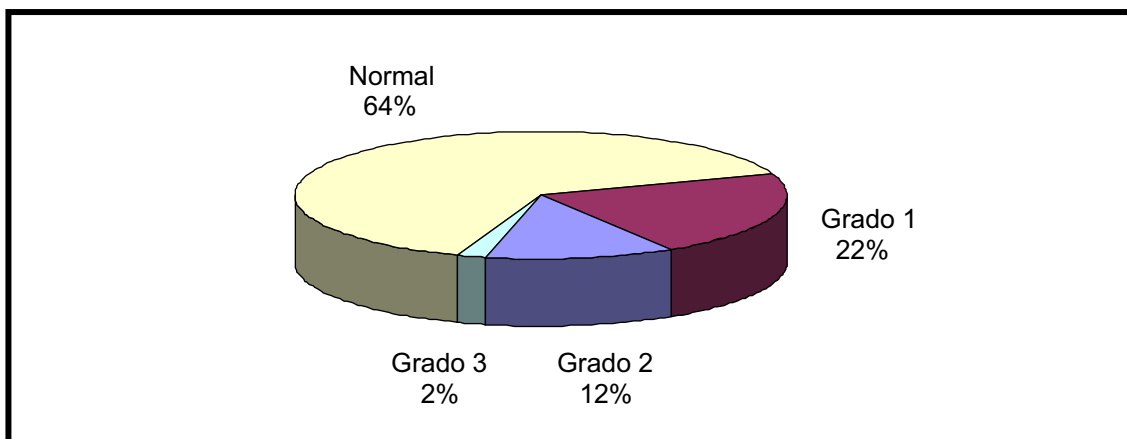
diagnóstico establecido de ERGE presentaron grados más severos de esofagitis, aunque la diferencia respecto al grupo de pacientes sin diagnóstico de ERGE (Gráfica 9).no fue significativa ( $p=0.09$ ).

		INDICE DE BOIX-OCHOA				
		Media	IC 95%	DE	Mediana	Intervalo
DIAGNOSTICO DE ERGE	SÍ (n=54)	32.56	24.48-40.64	29.60	25	2-146
	NO (n=41)	16.43	12.32-20.55	13.03	14	2-79

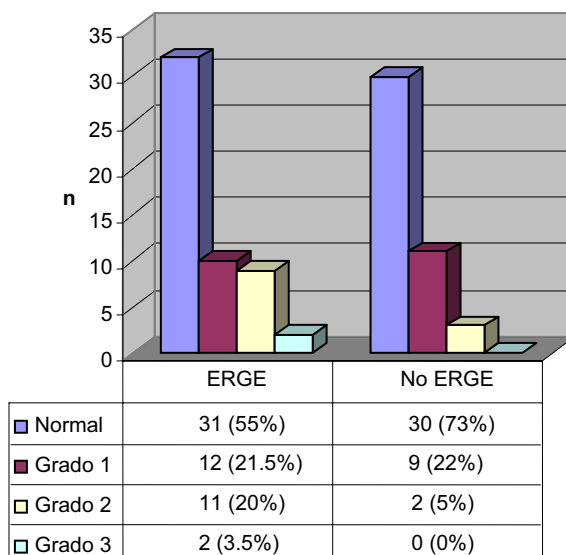


**GRÁFICA 7. Índice de Boix-Ochoa. Comparación de pacientes con y sin ERGE. n = número de pacientes.**

Lo mismo sucedió al comparar los grados de afectación de pacientes con ERR respecto a los pacientes sin este diagnóstico, considerando la totalidad de los mismos (No ERR;  $p= 0.53$ ) y el subgrupo con ERGE sin clínica respiratoria (ERGE sin ERR;  $p=0.31$ ).



GRÁFICA 8. Distribución de los grados de esofagitis en la globalidad de la muestra según el estudio histológico. N= 97.



GRÁFICA 9. Distribución de los grados de esofagitis según el diagnóstico de ERGE. En las casillas figura el número (n) de pacientes y el porcentaje respecto al total de cada grupo.

#### 4.6. DETERMINACIÓN DEL INDICE DE MACRÓFAGOS CARGADOS DE LÍPIDOS

Se obtuvo en la totalidad de la muestra, siendo la alícuota con un IMCL mayor la que se tuvo en cuenta para el análisis. En 66 pacientes se comparó el IMCL obtenido en las 2 alícuotas, siendo significativamente superior el de la

primera alícuota ( $p < 0.001$ ), con un coeficiente de correlación intraclase de 0,62 (IC 95%: 0.44-0.74).

#### **4.6.1. ANÁLISIS EN LA GLOBALIDAD DE LA MUESTRA**

##### **4.6.1.1. Diferencias en el IMCL según diagnóstico de ERGE y ERR**

Los pacientes con diagnóstico de ERGE presentaron un IMCL significativamente superior al de los pacientes sin este diagnóstico (Gráfica 10).

Los pacientes con ERR presentaron un IMCL significativamente superior al de los pacientes sin ERR (Gráfica 11).

Se comparó también el IMCL de pacientes con ERR con el del resto de pacientes con diagnóstico de ERGE sin clínica respiratoria. Los pacientes con ERR presentaron un IMCL superior aunque las diferencias no fueron significativas ( $p = 0.1$ ).

##### **4.6.1.2. Sensibilidad, especificidad y probabilidad post-test del IMCL**

La sensibilidad del IMCL para el diagnóstico de ERR (punto de corte de 85) fue del 27.6% (IC 95%: 14.7-45.7) , mientras que la especificidad fue del 85.3% (IC 95%: 75.0-91.8)(Tabla 3).

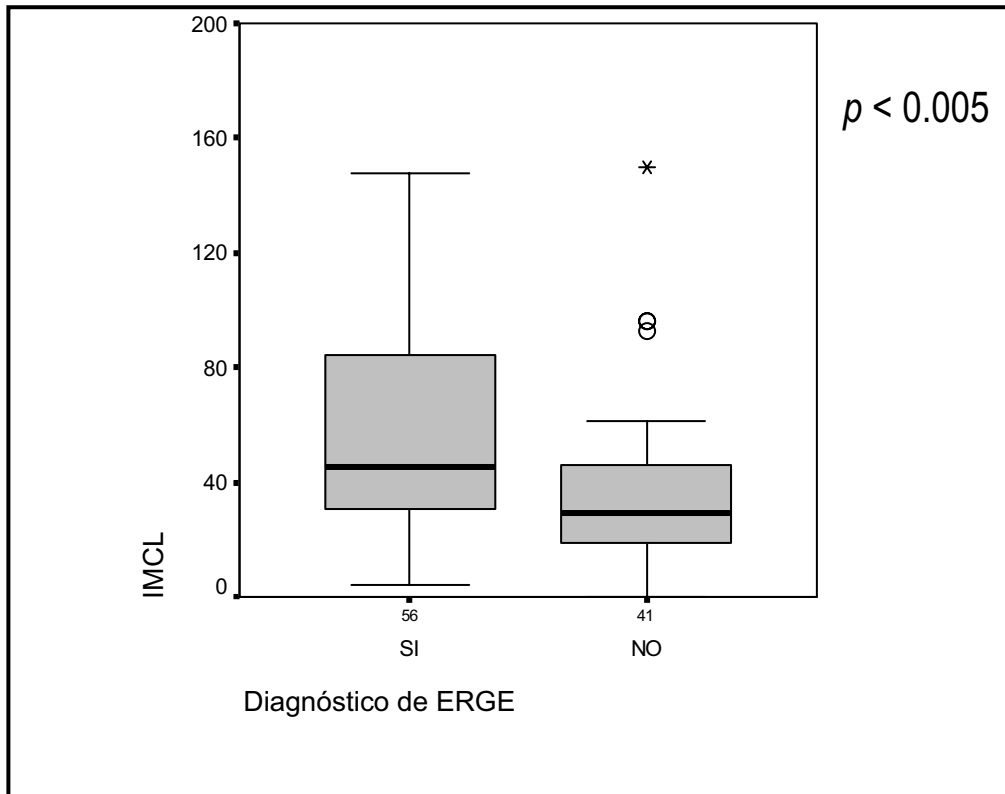
La asociación entre las variables “IMCL” (normal o patológico) y “diagnóstico de ERR” no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.13$ ).

No existió una correlación entre los valores del índice de Boix-Ochoa y los valores del IMCL ( $r = -0.09$ ;  $p = 0.36$ ).

Se realizó un análisis mediante curva ROC para averiguar el valor del IMCL que maximiza su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERR (Gráfica 12). Dicho valor correspondió a una puntuación de 70, con una

sensibilidad del 45% (IC 95%: 28.4-62.5) y una especificidad del 84% (IC 95%: 73.3-90.7) calculadas a partir de los datos mostrados en la Tabla 4. La asociación entre las variables “IMCL” (normal o patológico) y “diagnóstico de ERR” fue estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ).

		IMCL				
		Media	IC 95%	DE	Mediana	Intervalo
DIAGNOSTICO DE ERGE	SÍ (n=56)	58.23	48.28-68.18	37.14	45	4-148
	NO (n=41)	36.90	27.65-46.14	29.28	29	0-150

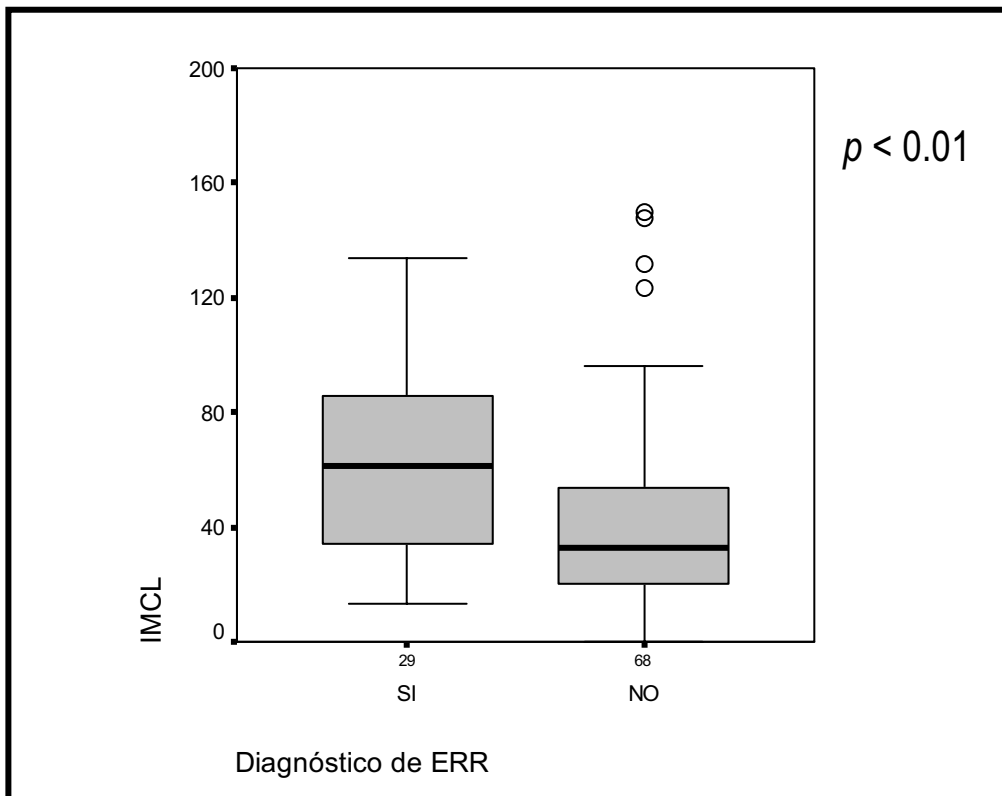


**GRÁFICA 10. IMCL. Comparación de pacientes con y sin diagnóstico de ERGE. n = número de pacientes.**

El área bajo la curva ROC fue de 0.70, lo cual quiere decir que la probabilidad de que el IMCL de pacientes con diagnóstico de ERR sea superior al de pacientes sin diagnóstico de ERR es del 70%.



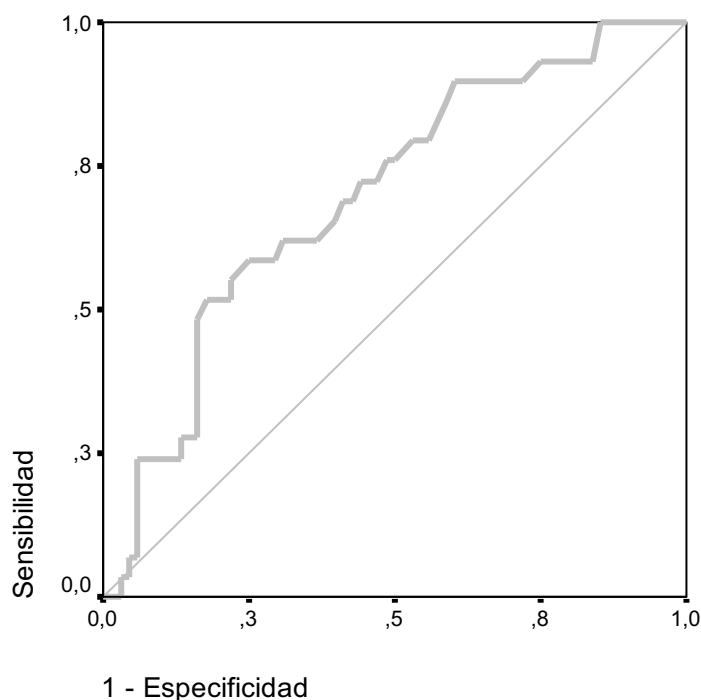
		IMCL				
		Media	IC 95%	DE	Mediana	Intervalo
DIAGNOSTICO DE ERR	SÍ (n=29)	64.17	50.80-77.53	35.12	61	13-134
	NO (n=68)	42.83	34.62-51.05	33.93	33	0-150



GRÁFICA 11. IMCL. Comparación de pacientes con y sin diagnóstico de ERR. N = número de pacientes.

		DIAGNÓSTICO DE ERR		Total pacientes
		SI	NO	
IMCL PATOLÓGICO	SI	8	10	18
	NO	21	58	79
Total pacientes		29	68	97

TABLA 3. IMCL. Tabla de contingencia para el cálculo de su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERR en la globalidad de la muestra (punto de corte=85). Las casillas indican el número de pacientes



**GRÁFICA 12. IMCL y diagnóstico de ERR en la globalidad de la muestra. Curva ROC.**

		DIAGNÓSTICO DE ERR		Total pacientes
		SI	NO	
IMCL PATOLÓGICO	SI	13	11	24
	NO	16	57	73
Total pacientes		29	68	97

**TABLA 4. IMCL. Tabla de contingencia para el cálculo de su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERR en la globalidad de la muestra (punto de corte=70). Las casillas indican el número de pacientes**

#### 4.6.1.3. Diferencias en el IMCL según la existencia de esofagitis

Se comparó el IMCL de pacientes con y sin esofagitis, sin encontrar diferencias significativas ( $p=0.78$ ).

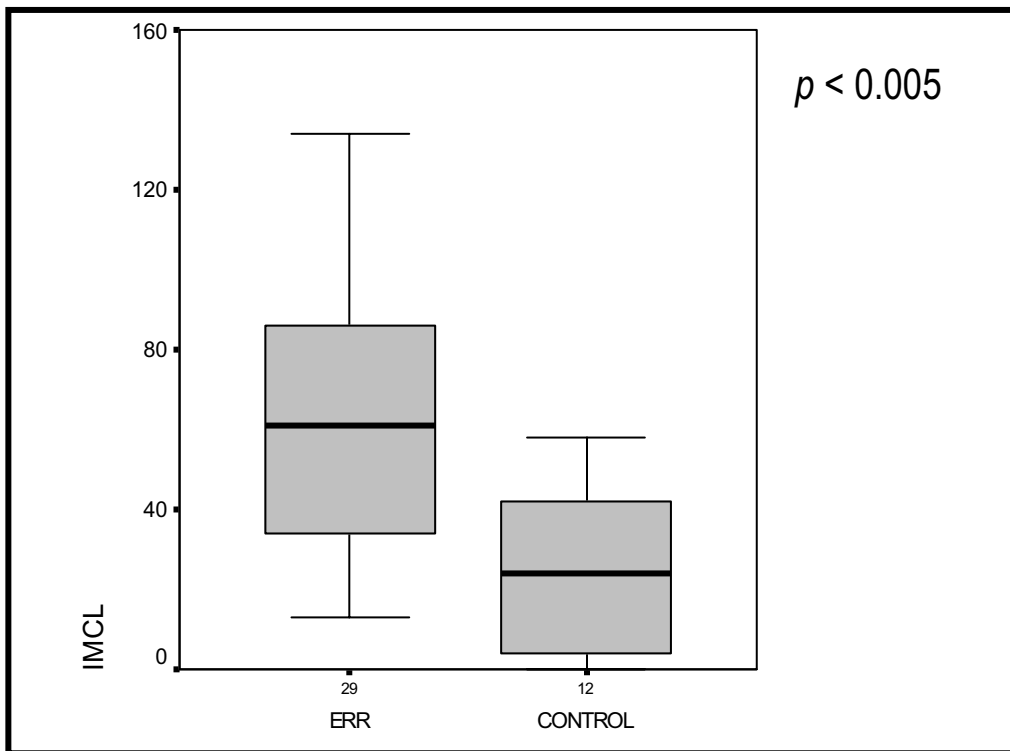
Tampoco se encontraron diferencias significativas en el IMCL entre cada uno de los distintos grados de esofagitis (ANOVA,  $p=0.91$ ).

**4.6.1.4. IMCL en el grupo control**

El valor mediano del IMCL en el grupo control fue de 24, con un intervalo de 0 a 58. El valor máximo correspondió a un paciente de 12 años con fibrosis quística y el mínimo a un paciente de 6 años con pectus excavatum.

Los pacientes con ERR presentaron un IMCL significativamente superior al de los pacientes del grupo control (Gráfica 13).

		IMCL				
		Media	IC 95%	DE	Mediana	Intervalo
GRUPO	ERR (n=29)	64.17	50.80-77.53	35.12	58	13-134
	CONTROL (n=12)	24.91	11.17-38.66	21.63	24	0-58



**GRÁFICA 13. IMCL. Comparación de los pacientes con diagnóstico de ERR con los pacientes del grupo control. n = número de pacientes.**

#### 4.6.2. Análisis en los grupos con clínica respiratoria (grupos 1 y 3)

El IMCL fue significativamente superior en los pacientes con diagnóstico de ERR que en los pacientes sin este diagnóstico (Gráfica 14).

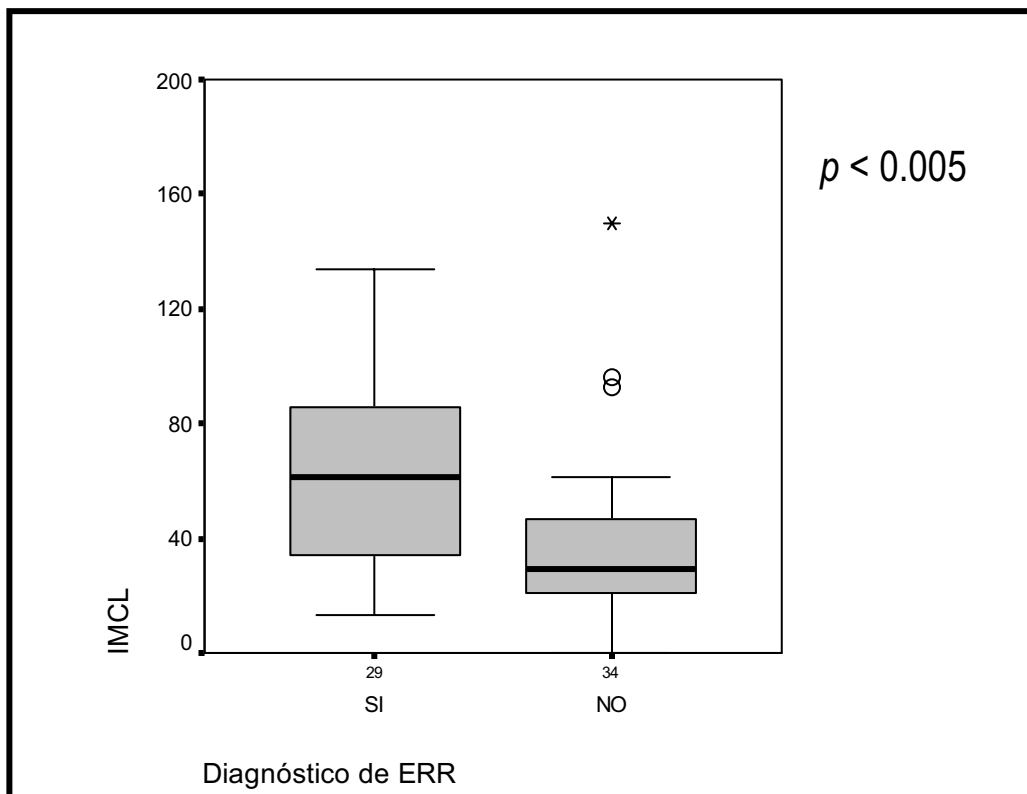
La sensibilidad del IMCL para el diagnóstico de ERR en estos pacientes (punto de corte de 85) fue del 27.6% (IC 95%: 14.7-45.7) , mientras que la especificidad fue del 91.2% (IC 95%: 77.0-97.0). Partiendo de una probabilidad pre-test del 46% (prevalencia de ERR en la muestra de pacientes con clínica respiratoria) y con una RVP de 3.1, la probabilidad post-test resultante es del 73%. Existió una asociación entre las variables binarias “IMCL” (normal o patológico) y “diagnóstico de ERR” (presente o ausente) muy cercana al nivel de significación estadística ( $p=0.05$ ).

El análisis mediante curva ROC mostró un área bajo la curva de 0.75 lo cual quiere decir que, en caso de clínica respiratoria, la probabilidad de que el IMCL de pacientes con diagnóstico de ERR sea superior al de pacientes sin diagnóstico de ERR es del 75%.

Para el punto de corte de 70, la sensibilidad fue del 44.8% (IC 95%: 28.4-62.5) y la especificidad del 91.2% (IC 95%: 77.0-97.0) (Tabla 5). En este caso la RVP fue de 5.1 y la probabilidad post-test aumentó al 81.3%. Además, la asociación entre las variables “IMCL” (normal o patológico) y “diagnóstico de ERR” fue estadísticamente significativa ( $p<0.005$ ).

En el nomograma de Fagan<sup>128</sup> (Gráfica 15) quedan reflejadas las RVP y la probabilidades post-test obtenidas para determinados puntos de corte, a partir de la probabilidad pre-test del 46%.

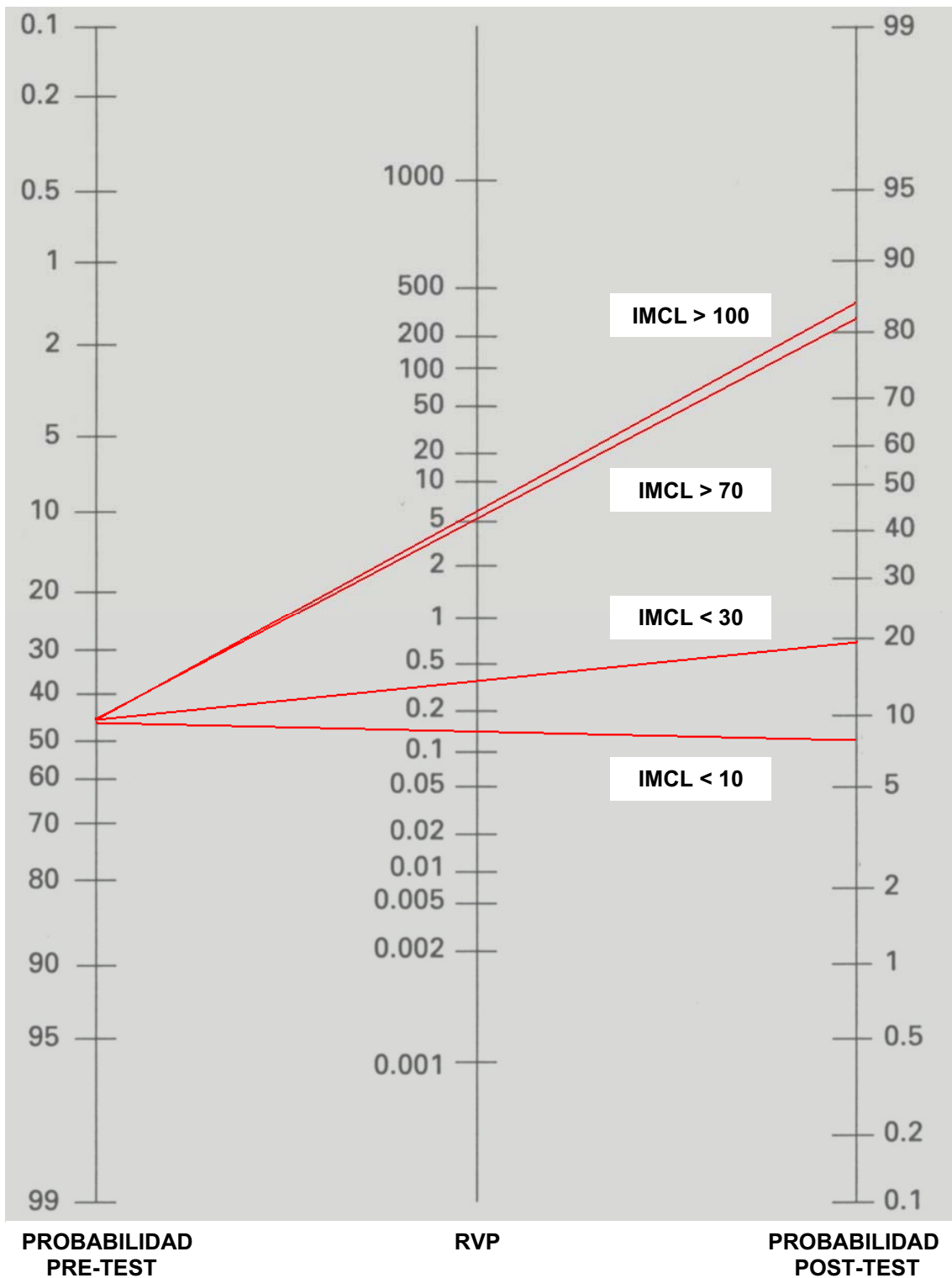
		IMCL				
		Media	IC 95%	DE	Mediana	Intervalo
DIAGNOSTICO DE ERR	SÍ (n=29)	64.17	50.80-77.53	35.12	61	13-134
	NO (n=34)	37.02	26.63-47.42	29.78	32	0-150



GRÁFICA 14. IMCL. Comparación de los pacientes con y sin ERR en los grupos con sintomatología respiratoria. n = número de pacientes.

		DIAGNÓSTICO DE ERR		Total pacientes
		SI	NO	
IMCL PATOLÓGICO	SI	13	3	16
	NO	16	31	47
Total pacientes		29	34	63

TABLA 5. IMCL. Tabla de contingencia para el cálculo de su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERR en los grupos con sintomatología respiratoria (punto de corte=70). Las casillas indican el número de pacientes.



**GRÁFICA 15.** Nomograma de Fagan. RVP y probabilidad post-test para distintos puntos de corte del IMCL en pacientes con clínica respiratoria.

### 4.6.3. Análisis del grupo con clínica respiratoria sin clínica digestiva (grupo 1)

El IMCL fue significativamente superior en los pacientes con diagnóstico de ERR que en los pacientes sin este diagnóstico (Gráfica 16).

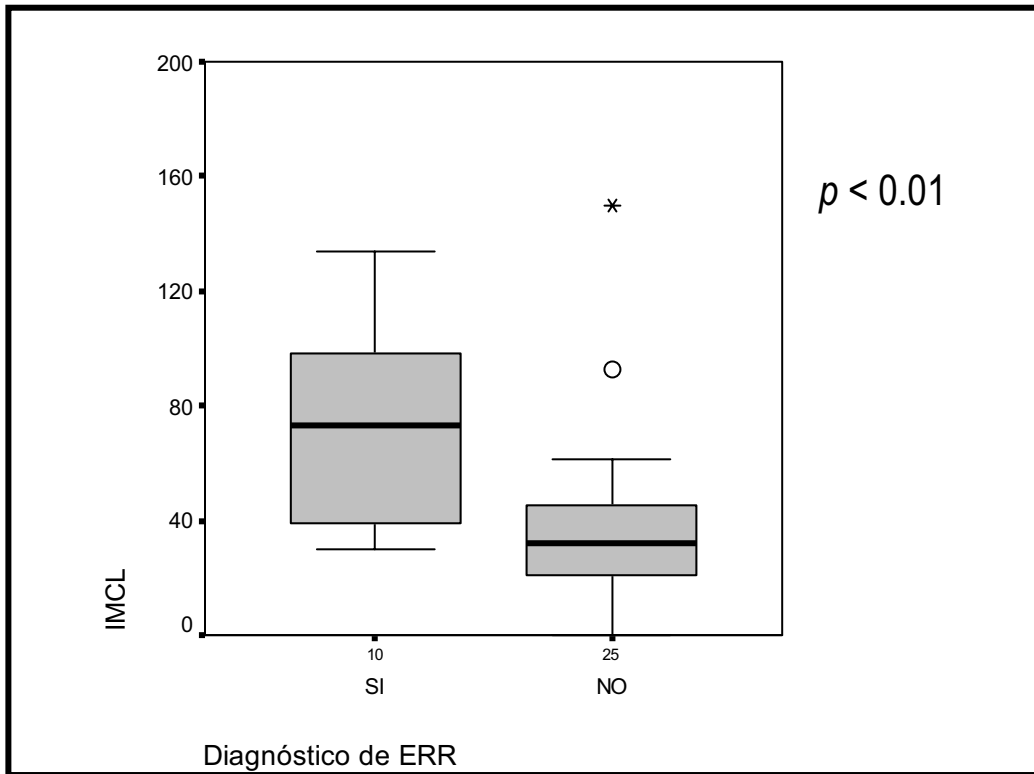
La sensibilidad del IMCL para el diagnóstico de ERR en este grupo de pacientes (punto de corte de 85) fue del 40% (IC 95%: 16.8-68.7) , mientras que la especificidad fue del 92% (IC 95%: 75.0-97.8) (Tabla 6). Partiendo de una probabilidad pre-test del 28.5% (prevalencia de ERR en la muestra de pacientes con clínica respiratoria sin clínica digestiva) y con una RVP de 5, la probabilidad post-test resultante es del 67%.

Además, existió una asociación estadísticamente significativa entre las variables binarias “IMCL” (normal o patológico) y “diagnóstico de ERR” (presente o ausente) ( $p < 0.05$ ).

El área bajo la curva ROC fue de 0.80, lo cual quiere decir que, en caso de clínica respiratoria sin clínica digestiva, la probabilidad de que el IMCL de pacientes con diagnóstico de ERR sea superior al de pacientes sin diagnóstico de ERR es del 80%.

Para el punto de corte de 70, la sensibilidad fue del 60% (IC 95%: 31.3-83.2), mientras que la especificidad fue del 92% (IC 95%: 75.0-97.8), igualando el obtenido con el punto de corte anterior (Tabla 6). En este caso la RVP fue de 7.5 y la probabilidad post-test aumentó al 75%. Además, la asociación entre las variables “IMCL” (normal o patológico) y “diagnóstico de ERR” fue estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ).

		IMCL				
		Media	IC 95%	DE	Mediana	Intervalo
DIAGNOSTICO DE ERR	SÍ (n=10)	73.90	46.74-101.04	37.95	73	30-134
	NO (n=25)	37.68	24.98-50.37	30.75	32	0-150



GRÁFICA 16. IMCL. Comparación de los pacientes con y sin ERR en el grupo con clínica respiratoria *sin* clínica digestiva . n = número de pacientes.

		DIAGNÓSTICO DE ERR		Total pacientes
		SI	NO	
IMCL PATOLÓGICO	SI	6	2	8
	NO	4	23	27
Total pacientes		10	25	35

TABLA 6. IMCL. Tabla de contingencia para el cálculo de su sensibilidad y especificidad Para el diagnóstico de ERR en el grupo con clínica respiratoria *sin* clínica digestiva (punto de corte=70). Las casillas indican el número de pacientes.



## **5. DISCUSIÓN**

---



La patología respiratoria recurrente refractaria al tratamiento convencional y no explicable por otras causas, obliga a sospechar y a investigar un RGE de base con o sin aspiración pulmonar. La aspiración puede ocurrir además como consecuencia de otros procesos, como los trastornos deglutorios y/o la patología neuromuscular; en ausencia de éstos, lo habitual es pensar en aspiración como un proceso asociado al RGE.

Las pruebas complementarias destinadas al diagnóstico de ERGE no suelen ser suficientes para justificar la sintomatología respiratoria. Para ello puede ser necesario además demostrar la existencia de aspiración, lo cual supone un gran reto debido a la ausencia de una prueba estándar de referencia y, por otro lado, a la difícil accesibilidad a algunas técnicas diagnósticas y/o a su falta de sensibilidad y especificidad.

Desde el trabajo de Pinkerton<sup>92</sup>, numerosos autores han contribuido con sus aportaciones a un mayor conocimiento del papel que ocupan los macrófagos alveolares cargados de lípidos en el diagnóstico de los procesos aspirativos recurrentes<sup>73,80,92,98-116</sup>.

No obstante, la disparidad de los resultados presentados ha dificultado en la práctica clínica la existencia de una indicación bien definida para proceder a su estudio.

Estos trabajos coinciden en que el IMCL no distingue el origen de la aspiración y en que su resultado puede ser patológico en pacientes con otras patologías respiratorias no aspirativas. Si bien ambas afirmaciones son ciertas, en el primer caso las exploraciones complementarias ayudan a orientar la posible existencia de ERGE como origen de la aspiración y, en el segundo, la invasividad de la técnica exige que se considere sólo ante aquellas entidades

que puedan confundirse con aspiración, y no ante entidades bien definidas cuyo diagnóstico pueda establecerse con técnicas menos agresivas. En ese contexto clínico es en el que nuestro trabajo ha sido llevado a cabo.

Comenzaremos la discusión comentando los hallazgos de las exploraciones complementarias encaminadas al diagnóstico de ERGE, recomendables junto a la determinación del IMCL por su apoyo en la interpretación de los resultados. Posteriormente pasaremos a justificar el diagnóstico de referencia de ERGE utilizado, basado mayoritariamente en la respuesta al tratamiento, y analizaremos los resultados del estudio del IMCL en la muestra. Por último, definiremos un algoritmo de actuación que incluya las técnicas diagnósticas a tener en cuenta ante una posible ERR y la terapéutica más recomendable según sus hallazgos.

### **5.1. COMENTARIOS A LOS RESULTADOS DE LAS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS (TIS/Test de sifonaje, pHmetría, biopsia esofágica)**

En la mayor parte de los casos la asignación del diagnóstico de ERGE se basó en la respuesta al tratamiento médico sin tener en cuenta el resultado de las exploraciones complementarias. En algunos pacientes, no obstante, hubo que apoyarse en los hallazgos de estas exploraciones para establecer el diagnóstico. Tal es el caso de los pacientes que no recibieron tratamiento médico y de aquellos en los que, habiendo recibido tratamiento, dicha información fue necesaria para decidir la indicación quirúrgica.

Por este motivo, no hemos llevado a cabo un análisis del rendimiento de estas pruebas complementarias, ya que ello hubiera originado un sesgo de incorporación al vulnerar uno de los principales requisitos para la evaluación de

una prueba diagnóstica: el criterio de independencia respecto al estándar de referencia, del cual no debe formar parte la prueba evaluada.

No obstante, consideramos destacables las siguientes observaciones en relación con los resultados de las exploraciones complementarias.

Respecto al TIS/test de sifonaje el grado de reflujo radiológico no fue significativamente mayor en los pacientes diagnosticados de ERGE que en los pacientes sin este diagnóstico. Incluso el porcentaje de resultados normales fue paradójicamente superior en los pacientes con ERGE. En cambio, puede resultar interesante el hecho de que los pacientes con reflujo de grado 3 y 4 presenten un índice de Boix-Ochoa significativamente superior al de los pacientes con grados menos severos de reflujo. Autores como Pan JJ et al.<sup>129</sup> han llegado a afirmar que en estos casos de reflujo radiológico severo podría obviarse el estudio de pHmetría debido a la gran correlación entre ambas pruebas diagnósticas, aspecto a considerar en aquellos casos en los que no se disponga de esta técnica.

No hemos encontrado ningún trabajo que evalúe la asociación entre el grado de reflujo observado en el TIS/test de sifonaje y la existencia de esofagitis histológica. En el presente estudio se ha puesto de manifiesto una falta de asociación entre ambos. No obstante e independientemente del grado de reflujo, el estudio baritado es también capaz de detectar esofagitis en estadios avanzados, con imágenes a modo de defectos lineales (erosiones o ulceraciones) o pequeños acúmulos de bario en la pared esofágica (engrosamiento de los pliegues mucosos), como fue el caso en 4 de nuestros pacientes.

El intervalo de valores de sensibilidad y especificidad del TIS/test de

sifonaje generado por los distintos trabajos publicados es muy amplio (31-86% y 21-83%, respectivamente), empleando en general la pHmetría como estándar de referencia de RGE. La mayor parte de los autores consideran que es una prueba limitada al despistaje de determinadas alteraciones anatómicas como estenosis esofágica, hernia de hiato, estenosis pilórica, estenosis duodenal extrínseca vascular por pinza aortomesentérica o malrotación intestinal. Cuando existe sintomatología respiratoria, la exploración puede resultar útil para investigar la existencia de una fístula traqueoesofágica o compresión extrínseca por un anillo vascular. Excluidos estos casos y a la vista de nuestros resultados, creemos que el hallazgo de un reflujo radiológico debe ser interpretado con precaución, siendo necesario hacer uso de otras exploraciones complementarias para, después de una valoración conjunta y con los datos clínicos, establecer o descartar el diagnóstico de ERGE.

Por otro lado, los valores de pHmetría no fueron diferentes entre los pacientes con ERGE sin sintomatología respiratoria y los pacientes con ERR, lo que indica que el predominio de un tipo u otro de expresión clínica (digestiva o respiratoria) no parece estar en función del grado de exposición esofágica al ácido.

La falta de asociación observada entre el resultado de la pHmetría y la presencia de esofagitis ha sido descrita en adultos por otros autores, encontrando resultados normales hasta en un 50% de los casos de esofagitis de grado leve<sup>130-132</sup>. El 40% de nuestros pacientes con esofagitis de grado 1 presentó un resultado de pHmetría normal. Para justificar la falta de asociación, estos autores argumentan que la pHmetría analiza solo un aspecto de la fisiopatología de la ERGE, sin tener en cuenta que su origen es multifactorial.

Otros autores piensan incluso que no es necesaria la pHmetría para realizar el diagnóstico de ERGE si la histología o la endoscopia han demostrado la existencia de una esofagitis péptica<sup>133</sup>.

Respecto al estudio histológico, los casos de afectación leve (esofagitis grado 1) afectaron por igual a los pacientes con y sin diagnóstico de ERGE (20% y 23% de ellos, respectivamente). Llama la atención esta falta de especificidad, que también ha sido evidenciada en trabajos como los de Funch-Jensen<sup>134</sup> y Schindlbeck<sup>135</sup>, en los que pudo comprobarse que hasta el 29% de los controles sanos presentaron hallazgos histológicos compatibles con esofagitis leve. Por este motivo se discute si estos hallazgos pudieran ser variantes de la normalidad y no necesariamente indicadores de ERGE<sup>136</sup>. Por otro lado, no descartamos la posible influencia de la variabilidad inter-observador en la interpretación de los resultados, al tratarse de cambios histológicos de escasa magnitud. El grado de concordancia entre ellos no fue estudiado. En cualquier caso, el aspecto macroscópico de la mucosa esofágica fue analizado por un único observador y fue normal en los 10 pacientes sin diagnóstico de ERGE que presentaron esofagitis histológica de grado 1.

Resulta dificultoso explicar la existencia de 2 pacientes sin diagnóstico de ERGE y con estudio histológico compatible con esofagitis de grado 2. En el primero de ellos la clínica fue digestiva (epigastralgia) y el estudio macroscópico de la mucosa esofágica fue normal. La biopsia antral mostró hallazgos compatibles con gastritis crónica superficial y con la presencia de *Helicobacter pylori*. El test de ureasa fue positivo. La adecuada respuesta al tratamiento (omeprazol, claritromicina, amoxicilina) fue atribuida más a la erradicación bacteriana que a la posible existencia de ERGE, considerando

---

además que la pHmetría y el test de sifonaje fueron totalmente normales. No obstante en algún estudio se ha comunicado la coexistencia de RGE y enfermedad ulcerosa por *Helicobacter pylori*, produciéndose una mejoría de éste tras tratamiento erradicador<sup>137</sup>. El otro paciente presentó clínica respiratoria (tos nocturna) y el estudio macroscópico de la mucosa esofágica resultó igualmente normal. No fue diagnosticado de ERGE por presentar una curación clínica espontánea durante el tiempo en que se realizaron las exploraciones complementarias. La ausencia de clínica digestiva y la mejoría de la clínica respiratoria sin tratamiento antirreflujo dan poca credibilidad a este hallazgo histológico. En el informe de anatomía patológica no se hace mención a la posibilidad de otras causas de esofagitis, como la eosinofílica. Ante la disparidad clínico-histológica, a la que se añade un resultado de pHmetría normal, se ha previsto efectuar un nuevo estudio histológico. Por otro lado, el porcentaje de pacientes con diagnóstico de ERGE que presentó un estudio histológico normal (55%) es similar al de otras series consultadas<sup>138,139</sup>, lo que confirma que no es una técnica adecuada para el despistaje de ERGE, ya que ésta no implica necesariamente la existencia de esofagitis.

## **5.2. LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO MÉDICO Y LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA COMO CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE REFERENCIA DE ERGE**

En el apartado de introducción de este trabajo han quedado expuestos los distintos procedimientos empleados para investigar la existencia de RGE: TIS/test de sifonaje, pHmetría de 24 horas, manometría esofágica, endoscopia esofágica con biopsia, gammagrafía esofágica, test de Bernstein e impedancia intraluminal esofágica. Cada una de estas técnicas diagnósticas posee unas



ventajas y unos inconvenientes y ninguna de ellas por sí sola puede considerarse en el momento actual como prueba de referencia para el diagnóstico de ERGE<sup>140</sup>. A pesar de ello, tanto la endoscopia como los hallazgos histológicos y la pHmetría han sido empleados con este objeto en numerosos estudios<sup>131,132,141-147</sup>. En los últimos años cada vez son más los trabajos que intentan definir el diagnóstico de referencia de ERGE empleando una combinación de síntomas clínicos y pruebas diagnósticas<sup>136,140,148,149</sup> y/o la respuesta al tratamiento médico, en general con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), como una prueba a favor o en contra de este diagnóstico<sup>115,143,150-153</sup>.

En nuestro estudio hemos utilizado la respuesta positiva al tratamiento médico como principal criterio diagnóstico de referencia, por considerar que es un indicador que refleja la existencia de ERGE con más fiabilidad que el resto de las pruebas complementarias, ya que éstas analizan la distintos aspectos de la enfermedad por separado y no en su conjunto (Tabla 1). El grado de concordancia entre los investigadores en la asignación del diagnóstico de ERGE fue alto (índice de *kappa* de 0.87).

A pesar de que el tratamiento empleado no siempre fue el omeprazol y cuando éste fue pautado se combinó en ocasiones con procinéticos o antiácidos, creemos que las pautas terapéuticas aplicadas se ajustan a la práctica clínica habitual<sup>1,154</sup>. Debemos señalar que no ha sido objeto del presente trabajo evaluar la respuesta a una terapéutica determinada y por ello existe tanta variabilidad en los tratamientos administrados y en la duración de los mismos, motivada en parte por la diversa procedencia de los pacientes.

Determinadas guías sobre manejo del RGE en el adulto consideran razonable asumir el diagnóstico de ERGE cuando existe una respuesta al tratamiento adecuado<sup>139</sup>.

Objetivo	Prueba diagnóstica
Cuantificar el reflujo	pHmetría de 24 horas
Correlacionar el reflujo con los síntomas	pHmetría de 24 horas Test de Bernstein
Valorar el daño esofágico	Endoscopia Biopsia
Valoración previa a cirugía	Manometría
Patología anatómica asociada	Tránsito gastrointestinal
Vaciamiento esofágico	Tránsito gastrointestinal Gammagrafía

**TABLA 1. Papel de las distintas pruebas complementarias en el diagnóstico de la ERGE.**

Admitimos, no obstante, que la ausencia de respuesta al tratamiento no siempre excluye el diagnóstico de ERGE, ya que en los casos severos puede darse esta circunstancia además de persistir las alteraciones histológicas y pHmétricas<sup>155</sup>. De hecho, en nuestra muestra hubo 7 pacientes sin respuesta al tratamiento médico en los que fue indicada la cirugía y, por tanto, les fue asignado el diagnóstico de ERGE. En el resto de pacientes sin respuesta al tratamiento (n= 16) se consideró otra posible etiología tras comprobar en todos ellos ausencia de esofagitis y, en la inmensa mayoría, escasa afectación en el tránsito baritado y en la pHmetría (Tabla 2 del capítulo de resultados). También hemos de asumir que el 25% de los pacientes no recibieron tratamiento médico y, por tanto, no fueron inicialmente diagnosticados de ERGE. La asignación del diagnóstico en estos pacientes hubo que basarla en una combinación de los

resultados de las pruebas complementarias y la evolución clínica, teniendo en cuenta la respuesta a otros tratamientos administrados. De todos ellos sólo un paciente fue finalmente diagnosticado de ERGE, por alteración de todas las pruebas diagnósticas incluyendo la aparición de una hernia de hiato, a pesar de que se produjo una resolución clínica espontánea.

Haber sido sometido a intervención quirúrgica antirreflujo fue también considerado criterio diagnóstico positivo de ERGE. La decisión quirúrgica se adoptó en equipo, tras una valoración exhaustiva de la situación clínica y del resultado de las exploraciones complementarias. Por ello, la indicación de cirugía como solución definitiva es un hecho que nos obliga a asumir la existencia de una ERGE. En cualquier caso, en todos los pacientes se comprobó una mejoría o resolución clínica de los síntomas digestivos y/o respiratorios después de un mínimo de 6 meses de seguimiento.

### **5.3. EL IMCL EN EL DIAGNÓSTICO DE ERR**

#### **5.3.1. Sensibilidad, especificidad y probabilidad post-test del IMCL**

Los valores de la sensibilidad, especificidad y RVP del IMCL para el diagnóstico de ERR aumentan en la medida en que aumenta la selectividad de la muestra estudiada y son mayores cuando se emplea el punto de corte de 70 (Tabla 2).

Aunque el análisis del rendimiento del IMCL se ha tenido en cuenta en la globalidad de la muestra, es evidente que en la práctica sólo se plantea su estudio en aquellos pacientes con clínica respiratoria, asocien o no clínica digestiva.

<i>Punto de corte del IMCL=85</i>	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Probabilidad pre-test (%)	RVP	Probabilidad post-test (%)
Grupos 1 y 3	27.6	91.2	46.0	3.1	73.0
Grupo 1	40.0	92.0	28.5	5.0	67.0
<i>Punto de corte del IMCL=70</i>					
Grupos 1 y 3	45.0	91.2	46.0	5.1	81.3
Grupo 1	60.0	92.0	28.5	7.5	75.0

**TABLA 2. Rendimiento del IMCL para el diagnóstico de ERR según la muestra estudiada y el punto de corte aplicado. Grupo 1: clínica respiratoria aislada. Grupo 3: clínica mixta respiratoria y digestiva.**

En estos pacientes la RVP alcanza unos valores suficientemente altos como para afirmar que el IMCL proporciona una fuerte evidencia diagnóstica: en aquellos con un IMCL patológico la probabilidad de presentar ERR es entre 3.1 y 7.5 veces mayor que no presentar ERR, según el punto de corte empleado. En el nomograma de Fagan se expresan los resultados de una manera muy ilustrativa, siguiendo la tendencia actual de los estudios que evalúan la utilidad de las pruebas diagnósticas. Permite observar la variación de la probabilidad pre-test tras aplicar la prueba diagnóstica, en función del valor de la RVP calculada para un punto de corte determinado. La probabilidad post-test obtenida refleja dicha variación, que en nuestro caso consideramos determinante y ello justificaría la utilización del IMCL en casos seleccionados. Según nuestro estudio, un paciente con clínica respiratoria y sospecha de ERR con una puntuación del IMCL mayor de 70, tiene una probabilidad de padecer la ERR superior al 80%, sin presentar demasiadas diferencias con respecto a otros valores más elevados del IMCL. En cambio, si esta puntuación es menor de 30, la probabilidad de ERR no supera el 20%.

No todos los estudios hasta ahora publicados sobre la utilidad del IMCL expresan los resultados en términos de sensibilidad y especificidad y ninguno

hace uso del resto de la nomenclatura empleada en nuestro trabajo (probabilidades pre y post-test, RVP, nomograma de Fagan).

Los trabajos que aportan resultados de sensibilidad del IMCL ofrecen cifras en general superiores a la obtenida en nuestro estudio, mientras que los valores de la especificidad son inferiores (Tabla 3). No obstante, las comparaciones deben realizarse de manera cuidadosa, ya que en algunos casos la metodología fue diferente.

Puesto que la sensibilidad y la especificidad dependen respectivamente del porcentaje de falsos negativos y falsos positivos, a continuación analizaremos por separado las posibles causas que pueden haber determinado su aparición en la muestra estudiada. Emplearemos en lo sucesivo el punto de corte del IMCL de 70 por haber generado un mayor rendimiento diagnóstico.

#### **5.3.1.1. Análisis de los falsos negativos**

El elevado número de falsos negativos en la muestra ha sido el principal condicionante del rendimiento del IMCL en el diagnóstico de la ERR, dando lugar a valores de sensibilidad muy bajos. Según si analizamos los pacientes con clínica respiratoria en su conjunto (grupos 1 y 3, estos últimos con clínica digestiva) o los pacientes con clínica respiratoria exclusiva (grupo 1), el porcentaje de falsos negativos asciende respectivamente al 55% y al 40% de los pacientes con diagnóstico de ERR, con valores del IMCL entre 13 y 68.

El porcentaje tan elevado de falsos negativos, al igual que el obtenido en el trabajo de Ahrens et al.<sup>106</sup>, se debe a que la aspiración pulmonar (cuantificada mediante el IMCL) afecta sólo a una minoría de niños con ERR. Aunque estos autores no mencionan en su estudio el valor de la sensibilidad

del IMCL obtenida en pacientes con RGE y clínica respiratoria, el valor de la misma no alcanza el 13% si empleamos el punto de corte de 70, con una especificidad del 100%. Dado que el IMCL analiza la existencia de aspiración pulmonar, en aquellos casos en los que la ERR tenga un origen reflejo y no aspirativo se obtendrán resultados de la prueba dentro de la normalidad. Por tanto, el problema no radica en las propiedades intrínsecas del IMCL como test diagnóstico sino en la definición de ERR, aunque en la práctica no existe ningún dato clínico que permita distinguir los niños cuya sintomatología se debe a un problema aspirativo silente de aquellos en los que interviene un mecanismo reflejo. Como consecuencia, empleamos el término ERR para referirnos a cualquiera de ellos.

Además, Colombo<sup>92</sup> reconoce que en el trabajo de Ahrens ninguno de los pacientes con clínica de ERR había presentado datos clínicos o radiológicos sugestivos de macroaspiración y quizá por ello los valores del IMCL y su sensibilidad fueron en general inferiores al de otros estudios - incluyendo el suyo propio- en los que los pacientes sufrían aspiraciones de una forma muy evidente (problemas deglutorios, traqueotomizados, neonatos intubados, etc). Creemos que estas mismas consideraciones de Colombo son igualmente aplicables a nuestro trabajo, que es análogo al de Ahrens en lo que respecta a la muestra estudiada, donde predomina la clínica sugestiva de aspiración silente (tos y broncospasmo) y no de macroaspiración. Según Colombo, en los pacientes con grados mínimos de aspiración quizá sería de esperar que el IMCL fuera menor del valor previamente establecido de 85. De hecho, utilizando un punto de corte del IMCL de 70 tras realizar una curva ROC observamos que la sensibilidad aumenta de manera considerable sin

afectar a la especificidad. Como consecuencia de ello mejora ostensiblemente la RVP. En cambio, con puntos de corte más bajos de 70 la especificidad comienza a verse afectada y con ella la RVP y la probabilidad post-test, por lo que estos valores no han sido tenidos en cuenta.

Otras posibles causas han podido contribuir a la aparición de falsos negativos. Por un lado, aun en el supuesto caso de que la ERR tenga un origen aspirativo, está descrito<sup>116</sup> que los macrófagos alveolares cargados de lípidos desaparecen 1-2 días después de un episodio aislado de aspiración, haciéndolo más lentamente a medida que los episodios se hacen recurrentes (hasta 2 semanas después del último episodio). Por tanto, el resultado del IMCL dependerá del periodo transcurrido desde que se produjo la aspiración hasta que realiza el LBA, pudiendo ser en ocasiones excesivamente prolongado como para encontrar un resultado patológico. En ninguno de nuestros pacientes se realizó el LBA en fase de agudización respiratoria, por lo que, según este planteamiento, aún hubiera sido de esperar un mayor número de falsos negativos. Además, el tiempo transcurrido desde el debut de la sintomatología hasta la realización del estudio del IMCL no fue diferente entre verdaderos positivos y falsos negativos, lo cual descartaría que la detección de un IMCL patológico dependa de la cronicidad del proceso.

Por otro lado, Sacco et al.<sup>108</sup> sugieren que en caso de pequeñas aspiraciones, el material gástrico podría no alcanzar los espacios alveolares donde residen los macrófagos y se acumularía a nivel bronquial o bronquiolar sin ser fagocitado, expulsándose como consecuencia de la tos y del aclaramiento mucociliar. En esos casos se obtendría un resultado del IMCL falsamente negativo. Nuestros resultados van en contra de esta afirmación,

pues el IMCL de la primera alícuota ha sido significativamente superior al de la segunda, cuyo origen es teóricamente más distal que la anterior y según Sacco su riqueza en macrófagos debería ser mayor.

Independientemente del origen de los falsos negativos, la baja sensibilidad explica que, en el global de la muestra, el IMCL no sea significativamente mayor en pacientes con ERR que en el resto de pacientes con diagnóstico de ERGE sin clínica respiratoria.

#### **5.3.1.2. Análisis de los falsos positivos**

Los valores de la especificidad para cualquiera de los grupos analizados fueron satisfactorios (91-92%). Los falsos positivos (n=11) han supuesto el 16% del total de pacientes sin ERR, con valores del IMCL entre 83 y 150. El 40% (n=4) de los falsos positivos apareció en pacientes no diagnosticados de ERGE y el 60% (n=6) lo hizo en pacientes con diagnóstico de ERGE sin clínica respiratoria. De los 4 primeros, 1 presentó clínica respiratoria aislada, 2 clínica mixta y otro clínica digestiva.

En los pacientes con clínica respiratoria, el origen de los falsos positivos podría ser un proceso aspirativo no relacionado con ERGE sino con un trastorno deglutorio (salvo los datos aportados por el TIS/test de sifonaje y la manometría no se investigó esta posibilidad, aunque no existe ningún otro dato clínico que lo sugiera) o con una fístula traqueoesofágica (poco probable al no apreciarse en el estudio baritado ni en la fibrobroncoscopia). Otra posible explicación sería que en estos pacientes, tal como señalan Knauer-Fischer<sup>107</sup> y Kazachkov<sup>110</sup>, los lípidos tuvieran un origen endógeno como consecuencia de la obstrucción y la inflamación bronquial, algo que no podemos descartar.



DISCUSIÓN

Población (muestra)	Casos	Controles	Diagnóstico de referencia	Punto de Corte IMCL	S/E (%)	RVP**	Autor	Fuente	Ref.
	IMCL*	ICML							
Adultos (LBA)	Neumopatía aspirativa (N=9)	Otras neumopatías (N=40) Sanos, cirugía (N=9)	Aspiración: radiología compatible, TIS, crisis de sofocación	100	100 / 57	2.3	Corwin e Irwin	Am Rev Resp Dis 1985	100
	<b>207 (80)</b>	<b>121 (97) ; 0.6 (1.7)</b>							
Niños (LBA)	Neumopatía aspirativa (N=22)	Otras neumopatías (N=23)	Aspiración: detección de episodios de tos y sofocación durante la deglución	85	ND	ND	Colombo	Pediatr Pulmonol 1987	101
	<b>139 (46)</b>	<b>21 (20)</b>							
Niños (LBA)	Neumopatía con RGE (N=74)	Otras neumopatías (N=41)	ERGE: TIS, pHmetría, biopsia esofágica	Cualitativo: Presencia / ausencia de MCL	85 / 80	4.2	Nussbaum	J Pediatr 1987	102
	No cuantificado: MCL en el 85%	No cuantificado: MCL en el 19%							
Neonatos ventilados (VM) (aspirado traqueal)	VM + aspiración de leche (N=18)	VM sin aspiración de leche (N= 25) VM no alimentados (N=34)	Aspiración : detección de lactosa en aspirado traqueal por métodos enzimáticos	100	100 / 22	1.3	Moran	J Pediatr 1988	80
	<b>204 (48)</b>	<b>121 (29) 123 (41)</b>							
Adultos (LBA)	Neumopatía aspirativa (N=18)	Otras neumopatías (N=68)	Aspiración : crisis de sofocación, radiología compatible, esofagitis	100	94 / 89	8.5	Adams	Aust N Z J Med 1997	104
	<b>157 (127-187)<sup>I</sup></b>	<b>46 (22-70)</b>							
Niños (LBA)	Neumopatía con RGE (N=32)	Otras neumopatías (N=14) Sanos, cirugía (N=20)	ERGE: radiología, pHmetría, biopsia esofágica	ND	ND	ND	Ahrens	Pediatr Pulmonol 1999	106
	<b>13 (1.1-106)<sup>II</sup></b> (IMCL modificado)	<b>3.2 (0.5-14.1) 4.1 (0.5-20.8)</b>							
Niños (LBA)	Neumopatías (N=18)	Sanos, cirugía (N=18)	No se investigó RGE ni aspiración	ND	ND	ND	Knauer-Fischer	Pediatr Pulmonol 1999	107
	<b>119.6 (28.8)</b>	<b>60.2 (23.6)</b>							

Población (muestra)	Casos	Controles	Diagnóstico de referencia	Punto de corte IMCL	S/E (%)	RVP**	Autor	Fuente	Ref.
	IMCL*	ICML							
Niños (LBA)	Aspiración pulmonar(N=26)	Neumopatía no aspirativa (N=87)	Aspiración: según respuesta al tratamiento	85	69 / 85	3.8	Bauer y Lyrene	Pediatr Pulmonol 1999	115
	<b>104 (62)</b>	<b>44 (39)</b>							
Niños (LBA)	Neumopatía con pHmetría anormal (N=11)	Neumopatía con pHmetría normal (N=9)	ERGE: pHmetría	ND	ND	ND	Sacco	Pediatr Pulmonol 2000	108
	<b>52 (5-105)<sup>II</sup></b>	<b>12 (3-50)</b>							
Adultos (esputo inducido)	Reflujo orofaríngeo (N=20)	Sin reflujo orofaríngeo (N=9)	Aspiración: pHmetría con electrodo en orofaringe	7	90 / 89	8.2	Parameswaran	Eur Resp J 2000	109
	<b>24.5 (4-100)<sup>II</sup></b>	<b>1.0 (0-28)</b>							
Niños y adultos (LBA)	Fibrosis quística (N=21)	Otras neumopatías (N=24) Adultos sanos (N=8)	No se analiza	ND	ND	ND	Kazachkov	Eur Resp J 2001	110
	<b>19.2 (4.5)</b> (IMCL modificado)	<b>6.9 (3.5)</b> <b>1.0 (0.4)</b>							
Niños (aspirado traqueal)	Neumopatía y/o Cuestionario RGE positivo (N=72)	No neumopatía. Cuestionario RGE negativo (N=26)	ERGE: Cuestionario de Orenstein <sup>120</sup>	100	38 / 59	0.9	Krishnan	JPGN 2003	112
	<b>107 (15)</b>	<b>94 (27)</b> <i>n.s</i>							
Niños (LBA)	ERR (N=29)	Clinica respiratoria ±digestiva sin diagnóstico de ERR (N=34) Fibrobroncoscopia por patología respiratoria no sugestiva de RGE (N=12)	ERGE: Según respuesta al tratamiento o intervención quirúrgica ERR: ERGE junto a síntomas respiratorios	70	45 / 91	5.1	Pérez Tarazona	TESIS DOCTORAL 2005	
	<b>64 (35)</b>	<b>37 (29)</b> <b>25 (21.6)<sup>†</sup></b>							

**TABLA 3. Resumen de los principales trabajos en los que se ha estudiado el IMCL. \*Valores expresados como media (DE) excepto <sup>I</sup>(media e IC del 99%) y <sup>II</sup> (mediana e intervalo). \*\*Valores no aportados por al autor; calculados a partir de la sensibilidad y especificidad presentados. ND: datos no disponibles. *n.s* : diferencia no significativa (en el resto de los estudios  $p<0.05$ ). <sup>†</sup>Datos no empleados en el análisis de sensibilidad y especificidad.**

En definitiva, no tenemos una explicación que aclare del todo el origen de estos falsos positivos, y menos aún en el paciente con clínica digestiva exclusiva. Aunque está descrito que la aspiración de pequeños volúmenes puede aparecer en sujetos sanos durante el sueño<sup>156</sup>, es muy poco probable que cause una elevación significativa del IMCL, como la que se obtuvo en este paciente (IMCL=96).

Por otro lado, en los 6 pacientes con diagnóstico de ERGE sin ERR nos planteamos si con el transcurso del tiempo desarrollarán clínica respiratoria. En cualquier caso, tampoco podríamos explicar por qué ante un valor similar del IMCL unos pacientes presentan clínica respiratoria y otros no. Quizá sea una cuestión análoga a la de por qué ante un valor similar en la pHmetría unos pacientes presentan clínica digestiva y otros no. Es posible que, debido a las características individuales haya diferentes umbrales de respuesta ante similares estímulos.

### **5.3.2. Grupo control**

En el grupo de pacientes con clínica respiratoria no sugestiva de ERR o grupo control ningún caso presentó un IMCL patológico. No obstante, hubo una superposición entre los valores del IMCL de estos pacientes (0-58) y los valores de los pacientes con diagnóstico de ERR (14 pacientes con IMCL inferior a 58). En el trabajo de Colombo<sup>101</sup> destaca la ausencia de superposición entre los valores del grupo de pacientes con alta sospecha de aspiración (86-241) con respecto al grupo control de pacientes con clínica respiratoria sin sospecha de aspiración (0-72). De nuevo hay que insistir en que nuestros pacientes con ERR por mecanismo reflejo o microaspiración no son

comparables a sus pacientes -con alta sospecha de macroaspiración-, en los que es de esperar un IMCL mayor.

No existen publicados valores de normalidad del IMCL en muestras amplias de pacientes sanos desde el punto de vista respiratorio para poder comparar nuestros resultados. Por motivos éticos, casi ningún trabajo los incluye como grupo control. En el trabajo de Ahrens<sup>106</sup> el grupo control está compuesto por 20 niños sanos con una edad mediana de 5.3 años (1.5-14.7) con un valor medio del IMCL de 6.7 y un valor mediano de 4.1 (0.5-21). En el trabajo de Knauer-Fischer<sup>107</sup> el grupo control lo componen 18 niños sanos con una edad mediana de 8.6 años (3-15) y un IMCL medio de 60 (35-106; mediana no disponible). Vejar<sup>103</sup> analizó el IMCL en esputo y en su estudio incluyó un grupo control de 6 niños entre 1 y 5 años de edad, con valores que oscilaron entre 0 y 4. En adultos, en muestras de LBA, Corwin<sup>100</sup> presentó una serie de 9 pacientes sanos cuyo valor medio fue de 0.8 (DE: 1.7) y Kazachkov<sup>110</sup> incluyó como controles a 8 pacientes sanos cuyo valor medio fue de 1 (DE: 0.4).

Ahrens<sup>106</sup> también analiza los resultados en otro grupo de 14 pacientes con clínica respiratoria en los que se descartó RGE, obteniendo un valor medio del IMCL de 4.8 y un valor mediano de 3.2 (0.5-14.1).

## **5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

### **5.4.1. Tiempo de demora entre las exploraciones**

Una vez establecida la sospecha clínica de ERGE o ERR se programó la realización de las distintas exploraciones complementarias. Dado que la sospecha clínica suele establecerse cuando la sintomatología es persistente o

recurrente, es inevitable que transcurra un tiempo más o menos prolongado entre el inicio de la misma, la valoración hospitalaria y la realización de las exploraciones (Tabla 4). Una vez puesto en marcha el protocolo de pruebas diagnósticas, el tiempo transcurrido entre las mismas debería ser el mínimo posible. El TIS/test de sifonaje fue en la mayor parte de los casos el primer estudio en llevarse a cabo. Por motivos de sobrecarga asistencial y/o aparición de procesos intercurrentes, el resto de las exploraciones sufrieron una demora importante respecto al anterior. Es evidente que la evolución de la enfermedad, de forma espontánea o tras el tratamiento, puede dar lugar a modificaciones en los resultados de las distintas pruebas diagnósticas si se comparan con los obtenidos al realizarlas inmediatamente después de la sospecha clínica. Esta demora supuso un problema en aquellos pacientes en los que hubo que recurrir al resultado de las exploraciones complementarias para establecer el diagnóstico de ERGE o decidir la intervención quirúrgica. La disparidad entre los resultados de las pruebas en un mismo paciente, aunque puede ser explicable por otras causas, obligó a pensar en la posible influencia de los tiempos de demora.

Referencia	Tiempo transcurrido. Media (DE)	
	pHmetría	LBA/endoscopia digestiva
Inicio de la clínica	3.05 (2.34)	2.84 (2.33)
TIS/test de sifonaje	1.00 (0.57)	0.80 (0.68)
pHmetría	.....	0.15 (0.8)

**TABLA 4. Tiempo de demora expresado en años entre las exploraciones.**

En cualquier caso, y en lo que respecta al IMCL, el tiempo de demora entre la realización del LBA y el TIS no fue diferente entre los pacientes con resultados falsos negativos o positivos con respecto al resto de la muestra

(ANOVA,  $p=0.13$ ) por lo que es poco probable que haya influido en el rendimiento de la prueba.

#### **5.4.2. Tratamiento en el momento de las pruebas**

Es otro factor a tener en cuenta a la hora de analizar los resultados. La prioridad por el control clínico de los pacientes y el retraso en las pruebas diagnósticas motivó que un porcentaje elevado de los mismos hubiera recibido tratamiento con antelación a las mismas.

En efecto, el inicio del tratamiento fue anterior a la realización del estudio baritado en el 28% de los pacientes tratados, anterior a la pHmetría en el 70% y a la biopsia esofágica y LBA en el 55%. Esta circunstancia pudo haber modificado los resultados. En lo que respecta al estudio baritado, la pHmetría y la biopsia esofágica no consideramos que sea un hecho relevante dado que la asignación del diagnóstico en los pacientes tratados se basó en la respuesta al tratamiento y no en los hallazgos de las pruebas complementarias. En cambio, en lo que respecta al IMCL debemos plantearnos si el tratamiento previo a la realización de la prueba pudo contribuir a la aparición de falsos negativos al producirse una normalización de los resultados con respecto a los valores iniciales. Esta posibilidad nos parece poco probable ya que de un total de 16 falsos negativos, sólo 6 fueron pacientes tratados con antelación a la prueba diagnóstica. Además, el promedio de tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la realización del LBA fue de 0.2 años (DE: 0.89), aparentemente escaso como para dar lugar a dichos cambios en el IMCL. No obstante, no podemos asegurar si el motivo de encontrar un resultado falso negativo en estos pacientes fue consecuencia de la anticipación terapéutica o de las otras circunstancias ya expuestas en el apartado 5.3.1.1.

---

## 5.5. CONSIDERACIONES FINALES. ALGORITMO DE ACTUACIÓN

El presente trabajo es el primero relacionado con el estudio del valor diagnóstico del IMCL llevado a cabo en nuestro medio.

Respecto al resto de trabajos efectuados en niños con muestras de LBA, sólo 3 incluyeron pacientes en los que había sido investigada la existencia de RGE, aspecto fundamental en la interpretación de los resultados del IMCL. De ellos, Nussbaum<sup>102</sup> emplea un índice cualitativo para definir a los pacientes con aspiración pulmonar y no el IMCL que posteriormente ha sido utilizado de forma consensuada por el resto de los autores. Ahrens<sup>106</sup> no aporta datos de sensibilidad y especificidad, al igual que Sacco<sup>108</sup>, cuyo estudio procede de una muestra muy escasa de pacientes.

Por otro lado, aunque Parameswaran<sup>109</sup> investiga en su trabajo la existencia previa de RGE y aporta datos sobre sensibilidad y especificidad del IMCL, dudamos que los valores en esputo de adultos empleados en su estudio sean superponibles a los obtenidos en muestras de LBA de niños.

En nuestro trabajo hemos comprobado que el IMCL proporciona una fuerte evidencia diagnóstica en pacientes pediátricos con clínica sugestiva de ERR, asocien o no sintomatología digestiva. Hemos expresado los resultados en términos de sensibilidad y especificidad y, a diferencia del resto de trabajos, hemos adjuntado los valores de la RVP y de la probabilidad pre y post-test según los fundamentos de la medicina basada en la evidencia. Con esto consideramos alcanzado el primero de los objetivos de la Tesis Doctoral.

El segundo objetivo del trabajo es definir a modo de algoritmo un protocolo diagnóstico-terapéutico en base a los conocimientos actuales y a los resultados obtenidos en la muestra estudiada, para su aplicación en pacientes

con sintomatología respiratoria sugestiva de ERR (Figura 1). Coincidimos con otros autores en que el IMCL no es capaz por sí sólo de establecer o descartar el diagnóstico de aspiración, pero puede ser de utilidad si se tiene en cuenta en un contexto clínico que sugiera ERR y en asociación al resto de las exploraciones complementarias descritas a lo largo de este trabajo. Existe, no obstante, una falta de consenso en relación con las exploraciones a solicitar, la secuencia de las mismas y la actitud a adoptar en función de los resultados. Ni siquiera nuestro trabajo ha seguido una sistemática a este respecto.

Ante un niño con clínica respiratoria refractaria al tratamiento convencional o asociada a clínica digestiva compatible con ERGE se deberá sospechar la existencia de ERR, después de descartar otras causas que justifiquen la sintomatología. Consideramos que el tratamiento médico empírico es la mejor opción en estos casos, dado que una respuesta favorable puede ayudar a establecer el diagnóstico evitando los inconvenientes (irradiación e invasividad) de las exploraciones complementarias. Esta actitud es congruente con las recomendaciones del grupo de trabajo sobre ERGE de la ESPGAN (Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica), que se basan en evitar exploraciones en ocasiones dificultosas o innecesarias<sup>157</sup>. También el grupo de trabajo de la NASPGN (Sociedad Americana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica) recomienda tratamiento médico empírico en estas situaciones, especialmente en caso de clínica digestiva asociada<sup>1</sup>. La gran variabilidad respecto al inicio y al tipo de tratamiento empleado en nuestro estudio justifica igualmente esta conducta. El omeprazol es el fármaco recomendado en la mayor parte de las guías de actuación<sup>1,47,154,157</sup>. Las dosis, aunque no están bien establecidas en niños, oscilan entre 0.7-3.5 mg/kg/día<sup>158</sup>.



Si la respuesta es favorable tras 2 meses de tratamiento, podría prolongarse durante otro periodo de 4 meses e interrumpirse con posterioridad. Después de un seguimiento de 12 meses sin recaídas se procedería al alta del paciente. Es posible que el mecanismo reflejo sea en estos casos el responsable de la sintomatología respiratoria, mejorando ésta al disminuir el contacto del ácido con el esófago.

En caso de mala respuesta al tratamiento o de recaídas tras una respuesta adecuada inicial pensaremos de entrada en un mecanismo aspirativo. Se llevaría a cabo un protocolo de exploraciones complementarias que incluiría: TIS/test de sifonaje, pHmetría esofágica de doble canal de 24 horas con estudio manométrico previo, EGD con biopsia esofágica y del antro gástrico para estudio histológico de esofagitis y microbiológico de *Helicobacter pylori*, y fibrobroncoscopia con LBA para estudio del IMCL. El TIS/test de sifonaje debe tenerse en cuenta siempre en estas situaciones a pesar de su escaso rendimiento diagnóstico en la ERGE, ya que permite descartar otras patologías que pueden ser las responsables del cuadro clínico, ya descritas en los capítulos precedentes.

Se propone la realización de todas las exploraciones citadas con objeto de estudiar cada uno de los aspectos de la enfermedad y optimizar el diagnóstico de ERR y la actitud terapéutica. En base a nuestros resultados, consideramos que las pruebas complementarias por separado no son de suficiente ayuda en la toma de decisiones, opinión que es coincidente con la de determinados autores<sup>96,106,115,140,148,149</sup>.

Por otro lado, se propone su realización de forma simultánea, pues la demora entre las exploraciones puede dar lugar a errores diagnósticos y a

discrepancias entre las distintas pruebas, debido a posibles cambios en el curso de la enfermedad (espontáneos o inducidos tras el tratamiento).

Respecto a la actitud terapéutica a adoptar una vez efectuadas las exploraciones, planteamos el empleo de una escala de gravedad basada en el grado de afectación de las mismas (Tabla 5). De este modo quedarían definidos 3 grupos según la gravedad. Este planteamiento se basa en que las pruebas diagnósticas ofrecen un amplio margen de resultados, de forma que, al igual que para muchas otras patologías, no podemos hablar de la simple presencia o ausencia de ERR. La distinción de los pacientes según la gravedad de la ERR ofrecería una información más precisa sobre la enfermedad facilitando la decisión terapéutica. El TIS/test de sifonaje y el estudio histológico se clasifican según un estadiaje ya definido y expuesto en el capítulo de metodología. El IMCL ha sido analizado a fondo en nuestro estudio y los puntos de corte que hemos considerado son los reflejados en el nomograma de Fagan (página 103). Respecto a la pHmetría se ha empleado el índice de Boix-Ochoa, estableciendo como patológicos los valores propuestos por el propio autor (puntuación  $\geq 12$ ), aunque fijando los puntos de corte de forma arbitraria.

En los pacientes del grupo A, que podríamos definir como “ERR dudosa o leve” se debería reconsiderar el diagnóstico de ERR e insistir una vez más en la existencia de otras patologías como causa de la sintomatología respiratoria. Descartadas éstas, la actitud debería ser expectante, recomendando tratamiento antirreflujo sólo en aquellos casos en los que exista asociada clínica digestiva compatible con ERGE o ausencia de otras causas que expliquen la sintomatología respiratoria. El esquema de tratamiento en estas situaciones sería el mismo que en el siguiente grupo.

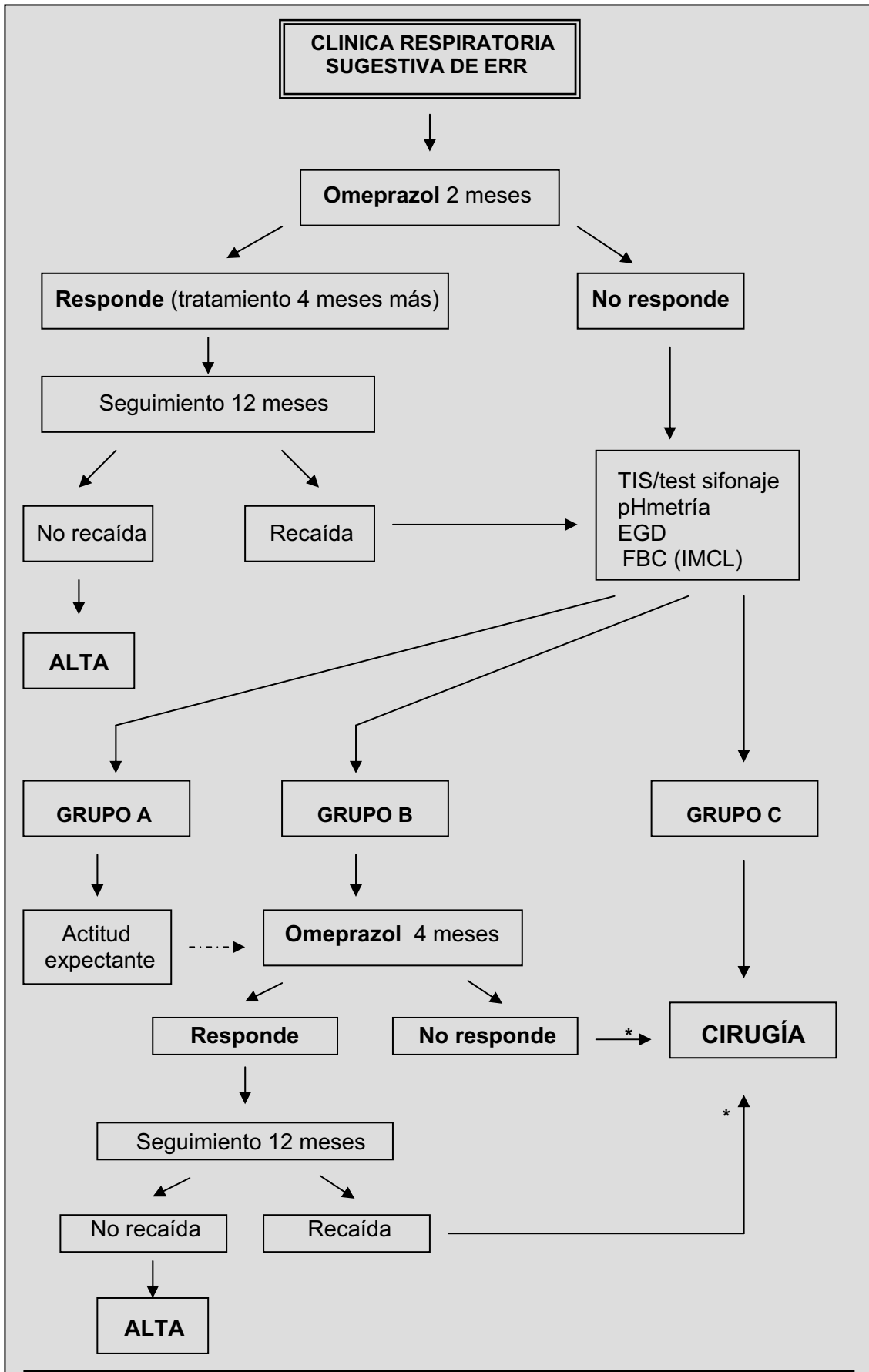
<b>Puntuación</b>	TIS/sifonaje	Índice de Boix-Ochoa	IMCL	Esofagitis histológica
<b>1</b>	Normal/Grado 1	<12	<30	Ausente
<b>2</b>	Grado 2	12-20.9	30-70	Grado 1
<b>3</b>	Grado 3	21-45	71-100	Grado 2
<b>4</b>	Grado 4	>45	>100	Grado 3

**TABLA 5. Escala de gravedad de la ERR según los resultados de las pruebas diagnósticas. Puntuación: Grupo A (4-5 puntos); Grupo B (6-10 puntos) ; Grupo C (11-16 puntos).**

En los pacientes del grupo B o pacientes con “ERR moderada” la opción más recomendable sería el tratamiento con omeprazol durante 4 meses más. En caso de respuesta adecuada se procedería a un seguimiento clínico de 12 meses y si la evolución es favorable se cursaría el alta del paciente. En caso de ausencia de respuesta o de recaídas durante el periodo de seguimiento, se actuaría al igual que con los pacientes del siguiente grupo.

En los pacientes del grupo C o pacientes con “ERR severa” se recomienda la cirugía antirreflujo como primera opción. En los pacientes procedentes del grupo B se valoraría previo a la misma realizar un control de aquellas exploraciones en las que inicialmente hubiera aparecido una alteración mayor.

No ha sido objeto del presente estudio validar la escala propuesta, aunque consideramos que es tarea de gran interés para llevar a cabo en futuros trabajos. Dejamos abierta esta posibilidad.



**Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en niños con clínica sugestiva de ERR.**  
 \* valorar un control de aquellas exploraciones más alteradas en el estudio inicial





**El IMCL obtenido a partir de muestras de LBA en una población seleccionada de niños con sospecha de ERR:**

1. Posee una sensibilidad baja para el diagnóstico de ERR, debido a la probable ausencia de aspiración en parte de la muestra estudiada, y una especificidad elevada, superior a la reflejada en la mayor parte de los estudios previos.
2. Proporciona una fuerte evidencia diagnóstica en el estudio de la ERR, expresada mediante parámetros novedosos como la RVP y la probabilidad post-test.
3. Debe considerarse siempre en casos refractarios al tratamiento médico antirreflujo, debido a su carácter invasivo.
4. No debe interpretarse de manera aislada sino formando parte de un algoritmo junto al resto de las exploraciones complementarias empleadas en el diagnóstico de la ERGE: TIS/test de sifonaje, pHmetría esofágica de 24 horas y esofagogastroduodenoscopia con biopsia esofágica y del antro gástrico. Con objeto de optimizar el tratamiento de la ERR, se propone la evaluación combinada de las exploraciones mediante el empleo de una escala de gravedad cuya validación sería objeto de futuros trabajos.









1. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 Suppl 2:S1-31.
2. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151:569-72.
3. Wasowska-Krolikowska K, Toporowska-Kowalska E, Krogulska A. Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med Sci Monit* 2002; 8:RA64-71.
4. Argüelles F. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Argüelles F, Polanco I, eds. *Gastroenterología Infantil*. Granada: Comares; 1996: 233-249.
5. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One-year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatric Practice Research Group. Pediatrics* 1998; 102:E67
6. Rudolph CD. Supraesophageal complications of gastroesophageal reflux in children: challenges in diagnosis and treatment. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:150S-156S.
7. Gorrotxategi P, Reguilon MJ, Arana J, Gaztanaga R, Elorza C, de la Iglesia E, et al. Gastroesophageal reflux in association with the Sandifer syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5:203-5.
8. Hassall E. Barrett's esophagus: new definitions and approaches in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16:345-64.
9. El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, Rabeneck L. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurologic defects. *Gastroenterology* 2001; 121:1294-9.
10. Cinquetti M, Micelli S, Voltolina C, Zoppi G. The pattern of gastroesophageal reflux in asthmatic children. *J Asthma* 2002; 39:135-42.
11. Colombo JL, Sammut PH. Aspiration syndromes. In: Taussig LM, Landau LI, eds. *Pediatric respiratory medicine*. Mosby, Inc; 1999:435-443.
12. Johnston BT, Troshinsky MB, Castell JA, Castell DO. Comparison of barium radiology with esophageal pH monitoring in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1181-5.
13. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162:621-6.
14. Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, Wu WC, Gelfand DW. Gastroesophageal reflux disease: correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 1992; 185:483-6.
15. Blumhagen JD, Christie DL. Gastroesophageal reflux in children: evaluation of the water siphon test. *Radiology* 1979; 131:345-9.
16. Fiorentino E, Barbiera F, Cupido G, Graceffa G, Latteri F, Scordato F, et al. Supraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux, a different diagnostic approach and an indication for laparoscopic Nissen fundoplication: our experience. *Chir Ital* 2003; 55:791-6.
17. Working Group of ESPGAN. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. Working Group of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J*

- 
- Pediatr Gastroenterol Nutr 1992; 14:467-71.
18. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21:253-62.
  19. Vandeplass 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.
  20. Ferreira C, Lohoues MJ, Bensoussan A, Yazbeck S, Brochu P, Roy CC. Prolonged pH monitoring is of limited usefulness for gastroesophageal reflux. *Am J Dis Child* 1993; 147:662-4.
  21. Mahajan L, Wyllie R, Oliva L, Balsells F, Steffen R, Kay M. Reproducibility of 24-hour intraesophageal pH monitoring in pediatric patients. *Pediatrics* 1998; 101:260-3.
  22. Armas Ramos H, Molina Arias M, Pena Quintana L, Eizaguirre Sexmilo I, Juste Ruiz M, Sanchez Ruiz F, et al. Current indications of esophageal pH-monitoring. *An Esp Pediatr* 2002; 56:49-56.
  23. del Pozo J, Argüelles F, Coronel C. Técnicas en gastroenterología pediátrica. En: Argüelles F, Polanco I, editores. *Gastroenterología Infantil*. Granada: Comares; 1996; 57-70.
  24. Wilson NM, Charette L, Thomson AH, Silverman M. Gastro-oesophageal reflux and childhood asthma: the acid test. *Thorax* 1985; 40:592-7.
  25. Konig P. Hidden asthma in childhood. *Am J Dis Child* 1981; 135:1053-5.
  26. Friesen CA, Streed CJ, Carney LA, Zwick DL, Roberts CC. Esophagitis and modified Bernstein tests in infants with apparent life-threatening events. *Pediatrics* 1994; 94:541-4.
  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. Biller JA, Winter HS, Grand RJ, Allred EN. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? *J Pediatr* 1983; 103:215-8.
  29. Papaila JG, Wilmot D, Grosfeld JL, Rescorla FJ, West KW, Vane DW. Increased incidence of delayed gastric emptying in children with gastroesophageal reflux. A prospective evaluation. *Arch Surg* 1989; 124:933-6.
  30. Di Lorenzo C, Piepsz A, Ham H, Cadranel S. Gastric emptying with gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1987; 62:449-53.
  31. Tutuian R, Castell DO. Use of multichannel intraluminal impedance to document proximal esophageal and pharyngeal nonacidic reflux episodes. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:119S-123S.
  32. 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* 2001; CD002095
  33. 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.
  34. Havelund T, Lind T, Wiklund I, Glise H, Hernqvist H, Lauritsen K, et al. Quality of life in patients with heartburn but without esophagitis: effects of treatment with omeprazole. *Am J*
-

- 
- Gastroenterol 1999; 94:1782-9.
35. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:15-20.
  36. Ofman JJ, Gralnek IM, Udani J, Fennerty MB, Fass R. The cost-effectiveness of the omeprazole test in patients with noncardiac chest pain. *Am J Med* 1999; 107:219-27.
  37. 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.
  38. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Campagna P, et al. Gastroesophageal reflux associated with cow's milk allergy in infants: which diagnostic examinations are useful? *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1215-20.
  39. Hill DJ, Cameron DJ, Francis DE, Gonzalez-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.
  40. Bailey DJ, Andres JM, Danek GD, Pineiro-Carrero VM. Lack of efficacy of thickened feeding as treatment for gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110:187-9.
  41. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110:181-6.
  42. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou PH, Cadranet S, Cezard JP, Cucchiara S, et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation of infants: a reappraisal. Management guidelines from a working party. *Acta Paediatr* 1996; 85:531-4.
  43. Oyen N, Markestad T, Skaerven R, Irgens LM, Helweg-Larsen K, Alm B, et al. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: the Nordic Epidemiological SIDS Study. *Pediatrics* 1997; 100:613-21.
  44. Changing concepts of sudden infant death syndrome: implications for infant sleeping environment and sleep position. American Academy of Pediatrics. Task Force on Infant Sleep Position and Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics* 2000; 105:650-6.
  45. Mitchell EA, Thompson JM, Ford RP, Taylor BJ. Sheepskin bedding and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *J Pediatr* 1998; 133:701-4.
  46. Hamilton JW, Boisen RJ, Yamamoto DT, Wagner JL, Reichelderfer M. Sleeping on a wedge diminishes exposure of the esophagus to refluxed acid. *Dig Dis Sci* 1988; 33:518-22.
  47. Vilar Escrigas PJ, Barrio Merino A, Marugan de Miguelsanz JM. Regurgitation and gastroesophageal reflux disease, cyclic vomiting syndrome and recurrent or chronic vomiting of other etiology. *An Esp Pediatr* 2002; 56:151-64.
  48. Cohen RC, O'Loughlin EV, Davidson GP, Moore DJ, Lawrence DM. Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1999; 134:287-92.
  49. Vandenplas Y, de Roy C, Sacre L. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:44-7.
  50. 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.
-

- 
51. Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002300
  52. Shulman RJ, Boyle JT, Colletti RB, Friedman RA, Heyman MB, Kearns G, et al. The use of cisapride in children. *The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:529-33.
  53. Tovar JA, Angulo JA, Gorostiaga L, Arana J. Surgery for gastroesophageal reflux in children with normal pH studies. *J Pediatr Surg* 1991; 26:541-5.
  54. Fonkalsrud EW, Ashcraft KW, Coran AG, Ellis DG, Grosfeld JL, Tunell WP, et al. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children: a combined hospital study of 7467 patients. *Pediatrics* 1998; 101:419-22.
  55. Rothenberg SS. Experience with 220 consecutive laparoscopic Nissen funduplications in infants and children. *J Pediatr Surg* 1998; 33:274-8.
  56. Boix-Ochoa J, Casasa JM, Gil-Vernet JM. Physiologic surgery for anomalies of the cardiohiatal region. *Chir Pediatr* 1983; 24:117-21.
  57. Bardaji C, Salarich JC, Diaz F, Martinez Bermejo MA, Conde J, Pinyot J, et al. Boix Ochoa's antireflux procedure returns patients to normalcy: 24 hour esophageal pH monitoring of 21 cases. *Cir Pediatr* 1994; 7:14-6.
  58. Ashcraft KW, Holder TM, Amoury RA. Treatment of gastroesophageal reflux in children by Thal fundoplication. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:706-12.
  59. McKernan JB. Laparoscopic repair of gastroesophageal reflux disease. Toupet partial fundoplication versus Nissen fundoplication. *Surg Endosc* 1994; 8:851-6.
  60. Vandenplas Y. Asthma and gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:89-99.
  61. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux disease and asthma. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:S9-30.
  62. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma: effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg* 2000; 231:161-72.
  63. Weinberger M. Gastroesophageal reflux disease is not a significant cause of lung disease in children. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 26:197-200.
  64. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study. *Chest* 2001; 120:1184-9.
  65. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002; 121:625-34.
  66. Field SK. Asthma and gastroesophageal reflux: another piece in the puzzle? *Chest* 2002; 121:1024-7.
  67. Berquist WE, Rachelefsky GS, Kadden M, Siegel SC, Katz RM, Fonkalsrud EW, et al. Gastroesophageal reflux-associated recurrent pneumonia and chronic asthma in children. *Pediatrics* 1981; 68:29-35.
  68. Euler AR, Byrne WJ, Ament ME, Fonkalsrud EW, Strobel CT, Siegel SC, et al. Recurrent pulmonary disease in children: a complication of gastroesophageal reflux. *Pediatrics* 1979; 63:47-51.
-

- 
69. Foglia RP, Fonkalsrud EW, Ament ME, Byrne WJ, Berquist W, Siegel SC, et al. Gastroesophageal fundoplication for the management of chronic pulmonary disease in children. *Am J Surg* 1980; 140:72-9.
  70. Chen PH, Chang MH, Hsu SC. Gastroesophageal reflux in children with chronic recurrent bronchopulmonary infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13:16-22.
  71. McGovern MC, Smith MB. Causes of apparent life threatening events in infants: a systematic review. *Arch Dis Child* 2004; 89:1043-8.
  72. Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediatr* 1979; 95:763-8.
  73. Miller J, Colasurdo GN, Khan AM, Jajoo C, Patel TJ, Fan LL, et al. Immunocytochemical detection of milk proteins in tracheal aspirates of ventilated infants: a pilot study. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:369-74.
  74. Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, Dufour D, Cadranet S, Reiterer F. Lack of temporal relation between acid reflux in the proximal oesophagus and cardiorespiratory events in sleeping infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151:208-12.
  75. Paton JY, Macfadyen U, Williams A, Simpson H. Gastro-oesophageal reflux and apnoeic pauses during sleep in infancy--no direct relation. *Eur J Pediatr* 1990; 149:680-6.
  76. Spitzer AR, Boyle JT, Tuchman DN, Fox WW. Awake apnea associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome. *J Pediatr* 1984; 104:200-5.
  77. Bibi H, Khvolis E, Shoseyov D, Ohaly M, Ben Dor D, London D, et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest* 2001; 119:409-13.
  78. Matthews BL, Little JP, Mcguirt WF Jr, Koufman JA. Reflux in infants with laryngomalacia: results of 24-hour double-probe pH monitoring. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:860-4.
  79. Walner DL, Stern Y, Gerber ME, Rudolph C, Baldwin CY, Cotton RT. Gastroesophageal reflux in patients with subglottic stenosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:551-5.
  80. Moran JR, Block SM, Lyerly AD, Brooks LE, Dillard RG. Lipid-laden alveolar macrophage and lactose assay as markers of aspiration in neonates with lung disease. *J Pediatr* 1988; 112:643-5.
  81. Contencin P, Narcy P. Gastropharyngeal reflux in infants and children. A pharyngeal pH monitoring study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118:1028-30.
  82. Tilles SA. Vocal cord dysfunction in children and adolescents. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3:467-72.
  83. Gumpert L, Kalach N, Dupont C, Contencin P. Hoarseness and gastroesophageal reflux in children. *J Laryngol Otol* 1998; 112:49-54.
  84. McGuirt WF Jr. Gastroesophageal reflux and the upper airway. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:487-502.
  85. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children: a prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:831-6.
  86. Boyle JT, Tuchman DN, Altschuler SM, Nixon TE, Pack AI, Cohen S. Mechanisms for the
-

- 
- association of gastroesophageal reflux and bronchospasm. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:S16-20.
87. Stein MR. Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:55S-59S.
  88. Mansfield LE, Hameister HH, Spaulding HS, Smith NJ, Glab N. The role of the vague nerve in airway narrowing caused by intraesophageal hydrochloric acid provocation and esophageal distention. *Ann Allergy* 1981; 47:431-4.
  89. Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. *Arch Intern Med* 1995; 155:798-803.
  90. Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. *Chest* 1994; 106:731-7.
  91. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexander RW, Bradley LA, Richter JE. Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor? *Chest* 1995; 108:1220-7.
  92. Colombo JL, Hallberg TK. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: in search of gold (standards). *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:79-82.
  93. Chernow B, Johnson LF, Janowitz WR, Castell DO. Pulmonary aspiration as a consequence of gastroesophageal reflux: a diagnostic approach. *Dig Dis Sci* 1979; 24:839-44.
  94. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax* 1995; 50:201-4.
  95. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology* 1984; 87:872-81.
  96. Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:45S-48S.
  97. Gastal OL, Castell JA, Castell DO. Frequency and site of gastroesophageal reflux in patients with chest symptoms. Studies using proximal and distal pH monitoring. *Chest* 1994; 106:1793-6.
  98. Lopez-Andreu JA, Roques-Serradilla JM, Cortell-Aznar I. Fat-laden macrophages as a marker of reflux aspiration: still of some help. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:652-3.
  99. Williams HE, Freeman M. Milk inhalation pneumonia: the significance of fat filled macrophages in tracheal secretions. *Aust Paediatr J* 1973; 9:286-8.
  100. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:576-81.
  101. Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3:86-9.
  102. Nussbaum E, Maggi JC, Mathis R, Galant SP. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1987; 110:190-4.
  103. Vejar L, Le Cerf P. Pulmonary aspiration in children. Quantification of lipid laden alveolar macrophages. *Rev Med Chil* 1997; 125:191-4.
-



- 
104. Adams R, Ruffin R, Campbell D. The value of the lipid-laden macrophage index in the assessment of aspiration pneumonia. *Aust N Z J Med* 1997; 27:550-3.
  105. Collins KA, Geisinger KR, Wagner PH, Blackburn KS, Washburn LK, Block SM. The cytologic evaluation of lipid-laden alveolar macrophages as an indicator of aspiration pneumonia in young children. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:229-31.
  106. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): a useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:83-8.
  107. Knauer-Fischer S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:419-22.
  108. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, Sabatini F, Mattioli G, Rossi GA. Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:313-9.
  109. Parameswaran K, Anvari M, Efthimiadis A, Kamada D, Hargreave FE, Allen CJ. Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration. *Eur Respir J* 2000; 16:1119-22.
  110. Kazachkov MY, Muhlebach MS, Livasy CA, Noah TL. Lipid-laden macrophage index and inflammation in bronchoalveolar lavage fluids in children. *Eur Respir J* 2001; 18:790-5.
  111. Elidemir O, Fan LL, Colasurdo GN. A novel diagnostic method for pulmonary aspiration in a murine model. Immunocytochemical staining of milk proteins in alveolar macrophages. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:622-6.
  112. Krishnan U, Mitchell JD, Tobias V, Day AS, Bohane TD. Fat laden macrophages in tracheal aspirates as a marker of reflux aspiration: a negative report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:309-13.
  113. Krishnan U, Mitchell JD, Messina I, Day AS, Bohane TD. Assay of tracheal pepsin as a marker of reflux aspiration. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:303-8.
  114. Ding Y, Simpson PM, Schellhase DE, Tryka AF, Ding L, Parham DM. Limited reliability of lipid-laden macrophage index restricts its use as a test for pulmonary aspiration: comparison with a simple semiquantitative assay. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5:551-8.
  115. Bauer ML, Lyrene RK. Chronic aspiration in children: evaluation of the lipid-laden macrophage index. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28:94-100.
  116. Colombo JL, Hallberg TK, Sammut PH. Time course of lipid-laden pulmonary macrophages with acute and recurrent milk aspiration in rabbits. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12:95-8.
  117. Oelschlager BK, Eubanks TR, Maronian N, Hillel A, Oleynikov D, Pope CE, et al. Laryngoscopy and pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of gastroesophageal-laryngeal reflux. *J Gastrointest Surg* 2002; 6:189-94.
  118. Carr MM, Nagy ML, Pizzuto MP, Poje CP, Brodsky LS. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: a prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:369-74.
  119. Darrow DH, Harley CM. Evaluation of swallowing disorders in children. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31:405-18.
  120. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn JF. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35:607-14.
-

121. McCauley RG, Darling DB, Leonidas JC, Schwartz AM. Gastroesophageal reflux in infants and children: a useful classification and reliable physiologic technique for its demonstration. *AJR Am J Roentgenol* 1978; 130:47-50.
122. DeMeester TR, Wang CI, Wernly JA, Pellegrini CA, Little AG, Klementsich P, et al. Technique, indications, and clinical use of 24 hour esophageal pH monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79:656-70.
123. Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour exophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 1980; 15:74-8.
124. Perez Ruiz E, Barrio Gomez De Agüero MI. Flexible bronchoscopy in children: Indications and general considerations. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60:354-66.
125. de Blic J, Midulla F, Barbato A, Clement A, Dab I, Eber E, et al. Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 2000; 15:217-31.
126. Ollyo JB, Fontollet CH, Brossard E, Lang E. Savary's new endoscopic classification of reflux esophagitis. *Acta Endoscop* 1992; 22:307-320.
127. Armas H, Ferrer JP. Reflujo gastroesofágico. En: *Protocolos Asociación Española de Pediatría. Gastroenterología*, 2003 :.175-187.
128. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine*. In: Anonymous 2nd ed. Boston,MA: Little Brown &Co; 1991 ed.
129. Pan JJ, Levine MS, Redfern RO, Rubesin SE, Laufer I, Katzka DA. Gastroesophageal reflux: comparison of barium studies with 24-h pH monitoring. *Eur J Radiol* 2003; 47:149-53.
130. Schlesinger PK, Donahue PE, Schmid B, Layden TJ. Limitations of 24-hour intraesophageal pH monitoring in the hospital setting. *Gastroenterology* 1985; 89:797-804.
131. Arango L, Angel A, Molina RI, Marquez JR. Comparison between digestive endoscopy and 24-hour esophageal pH monitoring for the diagnosis of gastroesophageal reflux esophagitis: "presentation of 100 cases". *Hepatogastroenterology* 2000; 47:174-80.
132. Mattioli S, Pilotti V, Spangaro M, Grigioni WF, Zannoli R, Felice V, et al. Reliability of 24-hour home esophageal pH monitoring in diagnosis of gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1989; 34:71-8.
133. Ergun GA, Kahrilas PJ. Clinical applications of esophageal manometry and pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1077-89.
134. Funch-Jensen P, Kock K, Christensen LA, Fallingborg J, Kjaergaard JJ, Andersen SP, et al. Microscopic appearance of the esophageal mucosa in a consecutive series of patients submitted to upper endoscopy. Correlation with gastroesophageal reflux symptoms and macroscopic findings. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21:65-9.
135. Schindlbeck NE, Wiebecke B, Klauser AG, Voderholzer WA, Muller-Lissner SA. Diagnostic value of histology in non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1996; 39:151-4.
136. Wang JH, Luo JY, Dong L, Gong J, Zuo AL. Composite score of reflux symptoms in diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3332-5.
137. Ishiki K, Mizuno M, Take S, Nagahara Y, Yoshida T, Yamamoto K, et al. Helicobacter pylori eradication improves pre-existing reflux esophagitis in patients with duodenal ulcer disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:474-9.

- 
138. Heading RC. Review article: diagnosis and clinical investigation of gastro-oesophageal reflux disease: a European view. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 8:9-13.
  139. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:190-200.
  140. Madan K, Ahuja V, Gupta SD, Bal C, Kapoor A, Sharma MP. Impact of 24-h esophageal pH monitoring on the diagnosis of gastroesophageal reflux disease: defining the gold standard. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:30-7.
  141. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, Dendorfer A, Pace F, Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93:85-90.
  142. Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Bocchieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraoesophageal pH monitoring in children. *Gut* 1990; 31:129-33.
  143. Johnsson F, Weywadt L, Solhaug JH, Hernqvist H, Bengtsson L. One-week omeprazole treatment in the diagnosis of gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:15-20.
  144. Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, Wu WC, Gelfand DW. Gastroesophageal reflux disease: correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 1992; 185:483-6.
  145. Black DD, Haggitt RC, Orenstein SR, Whittington PF. Esophagitis in infants. Morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990; 98:1408-14.
  146. Bollschweiler E, Feussner H, Holscher AH, Siewert JR. pH monitoring: the gold standard in detection of gastrointestinal reflux disease? *Dysphagia* 1993; 8:118-21.
  147. Tack J, Vantrappen G, Huyberegts G, Sifrim D, Janssens J, Van Overstraeten R. Validation of a new method of measuring esophageal acid exposure: comparison with 24-hour pH monitoring. *Dig Dis Sci* 2003; 48:16-21.
  148. Tefera L, Fein M, Ritter MP, Bremner CG, Crookes PF, Peters JH, et al. Can the combination of symptoms and endoscopy confirm the presence of gastroesophageal reflux disease? *Am Surg* 1997; 63:933-6.
  149. Gomez-Escudero O, Remes-Troche JM, Ruiz JC, Pelaez-Luna M, Schmulson MJ, Valdovinos Diaz MA. Diagnostic usefulness of the Carlsson-Dent questionnaire in gastroesophageal reflux disease (GERD). *Rev Gastroenterol Mex* 2004; 69:16-23.
  150. Fass R, Ofman JJ, Sampliner RE, Camargo L, Wendel C, Fennerty MB. The omeprazole test is as sensitive as 24-h oesophageal pH monitoring in diagnosing gastro-oesophageal reflux disease in symptomatic patients with erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:389-96.
  151. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen EH, Tuynman HA, et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1997-2000.
  152. Bate CM, Riley SA, Chapman RW, Durnin AT, Taylor MD. Evaluation of omeprazole as a cost-effective diagnostic test for gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:59-66.
  153. 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.
-

154. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranel S, Cezard JP, Cucchiara S, et al. A critical appraisal of current management practices for infant regurgitation--recommendations of a working party. *Eur J Pediatr* 1997; 156:343-57.
155. Katzka DA, Paoletti V, Leite L, Castell DO. Prolonged ambulatory pH monitoring in patients with persistent gastroesophageal reflux disease symptoms: testing while on therapy identifies the need for more aggressive anti-reflux therapy. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2110-3.
156. Gleeson K, Egli DF, Maxwell SL. Quantitative aspiration during sleep in normal subjects. *Chest* 1997; 111:1266-72.
157. Vandenplas Y, Ashkenazi A, Belli D, Boige N, Bouquet J, Cadranel S, Cezard JP, Cucchiara S, Dupont C, Geboes K, et al. A proposition for the diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux disease in children: a report from a working group on gastro-oesophageal reflux disease. Working Group of the European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *Eur J Pediatr*. 1993 Sep;152(9):704-11.
158. Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalvag A, Skold B, et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr* 2000; 137:800-7.