



VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

Facultat de **M**edicina i **O**dontologia

Estudio del Reflujo Gastroesofágico mediante Impedanciometría
Esofágica Multicanal en Pacientes Pediátricos

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

Doctorado 3139 Medicina (RD99/2011)

Presentada por: Etna Masip Simó

Dirigida por: Ester Donat Aliaga, Isidro Vitoria Miñana, Julia Balaguer
Guill

Valencia, Noviembre 2021



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dña. **Ester Donat Aliaga**, médico adjunto y doctorada en Medicina, del servicio de Medicina Digestiva Infantil del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia.

D. **Isidro Vitoria Miñana**, Jefe de Sección de Metabolopatías y Nutrición Infantil, del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, profesor asociado en la Universitat de València.

Dña. **Julia Balaguer Guill**, médico adjunto y doctorada en Medicina, del servicio de Oncología Infantil del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, profesora asociada de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada “**Estudio del Reflujo Gastroesofágico mediante Impedanciometría Esofágica Multicanal en Pacientes Pediátricos**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. **Etna Masip Simó**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado de Medicina de la Universitat de València.

ISIDRO JOSE
VITORIA
MIÑANA -
NIF:19980086
D

Firmado digitalmente por ISIDRO JOSE VITORIA MIÑANA -
NIF:19980086D
Fecha: 2021.11.24 08:19:14 +01'00'

ESTER
MARIA|
DONAT|
ALIAGA

Firmado digitalmente por ESTER MARIA|DONAT|ALIAGA
Nombre de reconocimiento (DN): cn=ESTER MARIA|DONAT|ALIAGA, serialNumber=29180500D, givenName=ESTER MARIA, sn=DONAT|ALIAGA, ou=CIUDADANOS, o=ACCV, c=ES
Fecha: 2021.11.24 09:01:36 +01'00'

JULIA|
BALAG
UER|
GUILL

Firmado digitalmente por JULIA|BALAGUER|GUILL
Fecha: 2021.11.24 10:34:18 +01'00'

Valencia, Noviembre 2021

Por y Para Gabriel

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría expresar mi más sentida gratitud a la Dra. Ester Donat, nada de esto hubiera sido posible sin su apoyo incondicional, su insistencia inagotable, y su excelente buen hacer, eres la mejor compañera que se puede desear.

Al Dr. Isidro Vitoria por ser fuente de inspiración y por sus adecuados consejos en la redacción de este trabajo. A la Dra. Julia Balaguer por ser mi salvavidas en un momento crítico.

A mi compañera, la Dra. Begoña Polo, por fijarse en mí y guiarme hacia la Gastroenterología Pediátrica cuando era una “niña”, siempre lo supiste y te lo agradeceré eternamente.

A la Dra. Ribes-Koninckx, por ser mi maestra, por enseñarme a amar mi trabajo, por iniciarme en el mundo maravilloso de la gastroenterología y después, por permitirme volar sola, eres una fuente inagotable de energía.

Nada de este trabajo hubiera sido posible, sin el maravilloso equipo de Enfermería del servicio de Medicina Digestiva Infantil, en especial a Isabel, por ser mi compañera de fatigas durante la realización de la técnica. No puedo olvidarme del resto del servicio: Merche, Vero (qué haría yo sin ti!), Elvira e Isabel, sois las mejores. Así como tampoco puedo dejar de mencionar a Águeda y Fátima, con vosotras empezó todo.

A la Dra. Amparo Escribano y a la Dra. Silvia Castillo, gracias por vuestra ayuda, vuestra guía y vuestro excelente trabajo.

A los Dres. Juan López y Isidoro Cortell, gracias por formar parte de mi vida, vuestra inestimable cooperación y vuestra disposición a ayudar siempre.

A mi familia, a mis padres por obligarme siempre a más, a mi familia política por ser mi puerto cuando todo lo demás se derrumbaba.

A Sergio, mi compañero de viaje y de vida, mi mejor amigo, mi norte y mi sur, por todo lo que hemos vivido y lo que nos queda por vivir, tú me completas. A Gabriel, eres mi luz más brillante, llegaste al mundo con este trabajo debajo del brazo, y de repente, todo cobró sentido.

Finalmente, me gustaría agradecer a las familias de los pacientes y a los pacientes mismos, nada de esto sería posible sin ellos, sólo espero poder devolver con esto un poco de todo lo que me habéis dado.

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	- 21 -
1.1.- DEFINICIONES	- 21 -
1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DEL REFLUJO EN PEDIATRÍA	- 26 -
1.2.1.- REGURGITACIÓN INFANTIL.....	- 26 -
1.2.2.- REFLUJO GASTROESOFÁGICO DEL NIÑO Y ADOLESCENTE	- 29 -
1.2.3.- REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN ADULTOS.....	- 34 -
1.2.4.- CONCLUSIONES SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA	- 34 -
1.3.-ETIOLOGIA DEL RGE EN PEDIATRÍA	- 35 -
1.3.1.- MECANISMOS DE DEFENSA ESOFÁGICOS.....	- 35 -
1.3.2.- MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN AL RGE.....	- 39 -
1.4.- SÍNTOMAS ESPECÍFICOS DEL RGE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA	- 43 -
1.4.1.- SÍNTOMAS Y SIGNOS GENERALES	- 44 -
1.4.2.- SÍNTOMAS Y SIGNOS DIGESTIVOS	- 45 -
1.4.3.- SÍNTOMAS Y SIGNOS RESPIRATORIOS	- 45 -
1.4.4.- SIGNOS DE ALARMA	- 46 -
1.5.- RELACIÓN ENTRE RGE Y PATOLOGÍA RESPIRATORIA	- 48 -
1.5.1.- ASOCIACIÓN CON APNEAS	- 49 -
1.5.2.- ASOCIACIÓN CON FIBROSIS QUIÍSTICA.....	- 50 -
1.5.3.- ASOCIACIÓN CON ASMA	- 51 -
1.5.4.- ASOCIACIÓN CON TOS CRÓNICA.....	- 51 -
2.- DIAGNÓSTICO ACTUAL DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PEDIATRÍA -	55
2.1.- TRÁNSITO INTESTINAL SUPERIOR	- 55 -
2.2.- ECOGRAFÍA	- 56 -
2.3.- ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	- 56 -
2.4.- MARCADORES EXTRAESOFÁGICOS	- 57 -
2.4.1.- PEPSINA.....	- 58 -
2.4.2.- ÍNDICE DE MACRÓFAGOS CARGADOS DE LÍPIDOS.....	- 59 -
2.5.-PH-METRÍA O MONITORIZACIÓN DEL PH ESOFÁGICO	- 60 -
2.5.1.- INDICACIONES	- 62 -
2.5.2.- PARÁMETROS A ANALIZAR.....	- 63 -
2.5.3.- LIMITACIONES	- 66 -
2.5.4.- PRESENTE Y FUTURO DE LA PH-METRIA	- 68 -
2.6.- IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA MULTICANAL CON MEDICIÓN DE PH...	- 69 -
2.6.1.- INTRODUCCIÓN	- 69 -
2.6.2.- INDICACIONES	- 72 -
2.6.3.- LIMITACIONES	- 73 -
2.6.4.- METODOLOGÍA	- 74 -
2.6.5.- INTERPRETACIÓN.....	- 74 -

2.6.6.- PRESENTE Y FUTURO DE LA IMPEDANCIOMETRÍA EN PEDIATRÍA.....	- 78 -
2.7.- ALGORITMO DIAGNÓSTICO LACTANTES.....	- 80 -
2.8.- ALGORITMO DIAGNÓSTICO NIÑOS Y ADOLESCENTES.....	- 83 -
3.- OBJETIVOS.....	- 87 -
3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL.....	- 87 -
3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	- 87 -
4.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	- 91 -
4.1.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	- 91 -
4.1.1.- COMITÉ ÉTICO.....	- 91 -
4.1.2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	- 91 -
4.1.3.- PROTECCIÓN DE DATOS.....	- 92 -
4.2.- IMPEDANCIOMETRÍA: REALIZACIÓN.....	- 92 -
4.2.1.- PREPARACIÓN DEL CATÉTER.....	- 92 -
4.2.2.- LOCALIZACIÓN DEL CATÉTER.....	- 94 -
4.2.3.- INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE.....	- 95 -
4.3.- DISEÑO DEL ESTUDIO.....	- 95 -
4.3.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	- 95 -
4.3.2.- EVALUACIÓN DE LA IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA MULTICANAL.....	- 96 -
4.3.3.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	- 98 -
4.3.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	- 99 -
5.- RESULTADOS.....	- 103 -
5.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	- 103 -
5.1.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON SÍNTOMAS RESPIRATORIOS O ATÍPICOS..	- 106 -
5.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON SÍNTOMAS DIGESTIVOS O TÍPICOS....	- 108 -
5.2.- ANÁLISIS DE LA IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA.....	- 110 -
5.3.- ANÁLISIS DE RESULTADOS DE PH REALIZADOS CON LA IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA.....	- 112 -
5.3.1.- COMPARACIÓN RESULTADOS ANÁLISIS PH E IMPEDANCIOMETRÍA.....	- 114 -
5.3.2.- ACLARAMIENTO ESOFÁGICO.....	- 115 -
5.4.- ANÁLISIS DE RESULTADOS SEGÚN EDAD.....	- 116 -
5.5.- ANÁLISIS IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA Y ALCANCE PROXIMAL.....	- 121 -
5.5.1.- ANÁLISIS ALCANCE PROXIMAL SEGÚN SÍNTOMA.....	- 123 -
5.6.- ANÁLISIS DE LOS SÍNTOMAS.....	- 127 -
5.6.1.- DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS.....	- 127 -
5.6.2.- ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DE LA TÉCNICA PARA DETECTAR LA ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS CON RGE.....	- 130 -
5.7.- ANÁLISIS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y SEGUIMIENTO.....	- 136 -

5.7.1.- ANÁLISIS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS	- 136 -
5.7.2.- ANÁLISIS TRATAMIENTO.....	- 140 -
6.- DISCUSIÓN.....	- 151 -
6.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	- 151 -
6.2.- IMPEDANCIO-PH METRIA ESOFÁGICA.....	- 153 -
6.3.- IMPEDANCIOMETRÍA Y EDAD.....	- 157 -
6.4.- ALCANCE PROXIMAL	- 160 -
6.5.- SÍNTOMAS	- 163 -
6.6.- EXPLORACIONES Y SEGUIMIENTO.....	- 165 -
6.7.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO	- 171 -
BIBLIOGRAFÍA	- 179 -
ANEXO I	- 197 -
ANEXO II.....	- 199 -
ANEXO III.....	- 201 -

INDICE TABLAS

Tabla 1. Estudios que reflejan la prevalencia del reflujo del lactante alrededor del mundo.....	27 -
Tabla 2.: Estudios que reflejan la prevalencia en diferentes partes del mundo.....	31 -
Tabla 3:Factores que contribuyen a la resistencia de la mucosa a la exposición ácida.....	39 -
Tabla 4: Síntomas de ERGE según edad.....	46 -
Tabla 5: Síntomas de alarma que nos han de hacer sospechar otras posibilidades diagnósticas.....	47 -
Tabla 6: Signos de alarma que nos han de hacer sospechar otras entidades a parte de ERGE.....	47 -
Tabla 7: comparación de parámetros medidos por la técnica de pH-metría versus pH-impedanciometría.....	72 -
Tabla 8: Características demográficas de la población distribuidas según síntomas típicos o atípicos.....	106 -
Tabla 9: Síntomas principales por el que son remitidos los pacientes para el estudio de RGE.....	107 -
Tabla 10: síntomas en el grupo de pacientes con clínica típica.....	108 -
Tabla 11: Análisis del total de reflujos y sus características en el global de pacientes, agrupados según síntomas típicos/atípicos.....	110 -
Tabla 12: Análisis del total de reflujos y sus características en los pacientes con IE patológicas separados por grupos de síntomas típicos/atípicos.....	111 -
Tabla 13: Análisis de los datos de pH en el global de pacientes con IE realizadas, distribuidos según los síntomas.....	112 -
Tabla 14: Análisis de los datos de pH en pacientes con IE patológicas, distribuidos según los síntomas.....	113 -
Tabla 15: Media de eventos sólo de pH. Los datos se presentan en forma de media \pm desviación estándar.....	113 -
Tabla 16: Comparación de medias de eventos de reflujo detectados en las IE patológicas versus los eventos detectados por el sensor de pH.....	114 -
Tabla 17: Características de los pacientes según grupos de edad y resultados.....	117 -
Tabla 18: Descripción de las características del reflujo detectado por IE según el grupo de edad.....	118 -
Tabla 19: Descripción de las características del reflujo detectado en las IE consideradas patológicas según el grupo de edad.....	119 -
Tabla 20: Resultados del alcance proximal según IE y síntomas.....	122 -
Tabla 21: Comparación de la detección de eventos de reflujo asociados a sintoma según el grupo de pacientes típicos/atípicos y pH-metría convencional vs IE.....	130 -
Tabla 22: Comparación entre la pHmetría y la IE en la detección de la asociación de síntomas en el grupo de los pacientes Atípicos, por grupos de edad.....	131 -
Tabla 23: Comparación entre la pHmetría y la IE en la detección de la asociación de síntomas en el grupo de los pacientes Típicos, por grupos de edad.....	132 -
Tabla 24: Número de pacientes totales con asociación de síntomas positivos, por grupos de edad.....	134 -
Tabla 25: Distribución de tratamiento en los pacientes de ambos grupos antes del resultado de la IE.....	141 -
Tabla 26: Farmacología tras realización de IE, en los pacientes con IE patológica acorde a los síntomas.....	143 -

INDICE FIGURAS

<i>Figura 1: Tendencia en el porcentaje de la prevalencia de la regurgitación infantil en el mundo.</i>	- 29 -
<i>Figura 2: Anatomía de la unión esofagogástrica.</i>	- 35 -
<i>Figura 3: Imagen de manometría esofágica</i>	- 40 -
<i>Figura 4: Representación gráfica para la realización de un registro de pH-metría</i>	- 61 -
<i>Figura 5: Parámetros utilizados para diagnosticar un evento de reflujo</i>	- 62 -
<i>Figura 6: Ejemplo de registro de pH-metría</i>	- 62 -
<i>Figura 7: Cápsula y grabadora pH Bravo®</i>	- 68 -
<i>Figura 8: Registro normal de pH-metría obtenido con la cápsula Bravo®</i>	- 69 -
<i>Figura 9: En esta imagen se objetivan los 6 electrodos + 2 electrodos de medición de pH uno gástrico y otro esofágico.</i>	- 70 -
<i>Figura 10: Patrón de reflujo</i>	- 71 -
<i>Figura 11: Ejemplo de Reflujo Líquido</i>	- 76 -
<i>Figura 12: Ejemplo de reflujo líquido débilmente ácido</i>	- 76 -
<i>Figura 13: Evento de reflujo de contenido gaseoso.</i>	- 77 -
<i>Figura 14: Algoritmo de manejo del lactante con síntomas de Reflujo según la guía clínica ESPGHAN</i>	- 81 -
<i>Figura 15: Algoritmo de manejo del RGE en el lactante según la Guía NICE.</i>	- 82 -
<i>Figura 16: Algoritmo de manejo del niño mayor y adolescente con síntomas de Reflujo acorde a las guías ESPGHAN</i>	- 83 -
<i>Figura 17: Ejemplo de catéter de impedanciometría utilizado para el estudio.</i>	- 93 -
<i>Figura 18 y Figura 19: Calibrado del catéter.</i>	- 93 -
<i>Figura 20: Ejemplo de cómo quedaría posicionado el catéter de impedanciometría en esófago</i>	- 94 -
<i>Figura 21: Distribución por género.</i>	- 104 -
<i>Figura 22: Distribución por centro.</i>	- 104 -
<i>Figura 23: Distribución de los pacientes según si sus síntomas son inicialmente digestivos o típicos, o bien extradigestivos o atípicos.</i>	- 105 -
<i>Figura 24: Distribución del total de las IE realizadas según la edad de los pacientes.</i>	- 105 -
<i>Figura 25: Distribución de las características de reflujo acorde a resultado de IE. En todos los grupos existen reflujos considerados débilmente ácidos y no ácidos.</i>	- 111 -
<i>Figura 26: Correlación entre edad y Aclaramiento del bolo esofágico en pacientes Atípicos.</i>	- 115 -
<i>Figura 27: Correlación entre edad y Aclaramiento esofágico en el grupo de pacientes con síntomas Típicos.</i>	- 116 -
<i>Figura 28: Resultados de Impedanciometría acorde al grupo de edad y síntomas.</i>	- 117 -
<i>Figura 29: Asociación de edad y presencia de reflujo ácido.</i>	- 120 -
<i>Figura 30: Asociación de edad con presencia de reflujos débilmente ácidos.</i>	- 120 -
<i>Figura 31: Asociación de edad con presencia de reflujos no ácidos.</i>	- 121 -
<i>Figura 32: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con sintoma de tos y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no.</i>	- 123 -
<i>Figura 33: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con sintoma de asma y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no.</i>	- 124 -
<i>Figura 34: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con sintoma de laringitis y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no.</i>	- 124 -
<i>Figura 35: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con sintoma de pirosis y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no.</i>	- 125 -

<i>Figura 36: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de vómitos y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no.</i>	<i>_____</i>	<i>- 126 -</i>
<i>Figura 37: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de epigastralgia y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no.</i>	<i>_____</i>	<i>- 126 -</i>
<i>Figura 38: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de rumiación y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no.</i>	<i>_____</i>	<i>- 127 -</i>
<i>Figura 39: Porcentaje de síntomas referidos por los pacientes del grupo clasificados como Típicos durante la prueba, separados por grupos de edad.</i>	<i>_____</i>	<i>- 128 -</i>
<i>Figura 40: Porcentaje de síntomas referidos por los pacientes del grupo clasificados como Atípicos durante la prueba, separados por grupos de edad.</i>	<i>_____</i>	<i>- 129 -</i>
<i>Figura 41: Comparación del SI en los pacientes con síntomas típicos o atípicos acorde a su medición por impedanciometría o pHmetría.</i>	<i>_____</i>	<i>- 133 -</i>
<i>Figura 42 y Figura 43: Concordancia entre el SAP y que la IE sea patológica</i>	<i>_____</i>	<i>- 135 -</i>
<i>Figura 44: Concordancia entre IR y SAP en el total de pacientes.</i>	<i>_____</i>	<i>- 136 -</i>
<i>Figura 45: Distribución de los resultados de TIS en todos los pacientes, acorde a los síntomas iniciales.</i>	<i>___</i>	<i>- 137 -</i>
<i>Figura 46: Concordancia entre aquellos pacientes atípicos con TIS realizado vs el resultado de la IE.</i>	<i>___</i>	<i>- 138 -</i>
<i>Figura 47: Concordancia entre aquellos pacientes típicos con TIS realizado vs el resultado de la IE</i>	<i>___</i>	<i>- 138 -</i>
<i>Figura 48: Concordancia entre el resultado de la IE y la broncoscopia .</i>	<i>_____</i>	<i>- 140 -</i>
<i>Figura 49: Comparación entre la medicación principal pre y post realización de la IE en el global de pacientes.</i>	<i>-</i>	<i>144 -</i>
<i>Figura 50: Comparación y evolución de la medicación prescrita en el grupo de los pacientes que llevaban tratamiento con síntomas extradigestivos acorde al resultado de la IE.</i>	<i>_____</i>	<i>- 144 -</i>
<i>Figura 51: Comparación y evolución de la medicación prescrita en el grupo de los pacientes que llevaban tratamiento con síntomas digestivos acorde al resultado de la IE.</i>	<i>_____</i>	<i>- 145 -</i>
<i>Figura 52: Evolución tras cambio de tratamiento en el grupo de pacientes con síntomas extradigestivos.</i>	<i>___</i>	<i>- 146 -</i>
<i>Figura 53: Evolución tras cambio de tratamiento en el grupo de pacientes con síntomas digestivos.</i>	<i>_____</i>	<i>- 146 -</i>

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AINES	Antiinflamatorio no esteroideo
APLV	Alergia a la proteína de vaca
BRUE	Episodio breve resuelto no explicado
DE	Desviación estándar
EDA	Endoscopia digestiva alta
EEl	Esfínter esofágico inferior
EES	Esfínter esofágico superior
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EoE	Esofagitis eosinofílica
FQ	Fibrosis Quística
GEA	Gastroenteritis aguda
HCU	Hospital Clínico Universitari
HDA	Hemorragia digestiva aguda
HULAFE	Hospital Universitari i Politècnic La Fe
IBP	Inhibidores de bomba de protones
IMC	Índice de masa corporal
IR	Índice de reflujo
ITU	Infección del tracto urinario
ESPGHAN	Sociedad Europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
NASPGHAN	Sociedad Norte-americana de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica
PIC	Presión intracraneal
RGE	Reflujo gastroesofágico
SI	Índice de síntomas
SSI	Índice de sensibilidad de síntomas
SAP	Probabilidad de asociación de síntomas
TIS	Tránsito intestinal superior

INTRODUCCIÓN

“No es el crítico quien cuenta, ni el que señala con el dedo al hombre fuerte cuando tropieza, o el que indica en qué cuestiones quien hace las cosas podría haberlas hecho mejor. El mérito recae exclusivamente en el hombre que se halla en la arena, aquel cuyo rostro está manchado de polvo, sudor y sangre, el que lucha con valentía, el que se equivoca y falla el golpe una y otra vez, porque no hay esfuerzo sin error y sin limitaciones”

T. Roosevelt ,1910

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- DEFINICIONES

- Reflujo Gastroesofágico (RGE)

Se considera reflujo gastroesofágico el paso del contenido gástrico al esófago con o sin regurgitación y/o vómito (1). El reflujo gastroesofágico que no causa síntomas severos ni afectación física se ha considerado clásicamente como fisiológico, sobre todo en los primeros 12-15 meses de vida. Cuando el RGE, presenta síntomas o complicaciones físicas, entre los que se incluyen los síntomas extradigestivos, hablaremos de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

- Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

Acorde a las últimas guías clínicas publicadas por Rosen et al. en 2018 (1), hablaremos de enfermedad por reflujo cuando el paciente presente complicaciones y síntomas graves tales como esofagitis o estenosis esofágica.

En la práctica diaria, y en el paciente pediátrico, es muy complejo distinguir el RGE del ERGE, sobre todo porque los síntomas producidos por reflujo son similares tanto en lactantes sanos como en más enfermos. El diagnóstico de RGE/ERGE en la mayoría de casos es clínico y no está basado en pruebas complementarias, dada la dificultad del diagnóstico, que es muy diferente en lactantes que en adolescentes, el grupo de trabajo de Reflujo Gastroesofágico de la ESPGHAN/NASPGHAN decidió que la definición de ERGE sería la misma para todos los grupos de edad, es decir, cuando se presenten complicaciones que afecten a la vida diaria.

Los Criterios Roma IV, publicados en 2016 (2,3), hacen referencia a un consenso de expertos, cuya andadura se inició en el año 1990, cuando una serie de expertos de Gastroenterología de adultos, publicó una serie de criterios médicos para agrupar, según síntomas, las enfermedades denominadas funcionales, y que serán aquellas patologías con síntomas digestivos crónicos o recurrentes que no se explican por alteración orgánica, y que van a ocasionar una interferencia importante en la calidad de vida del paciente. A partir de 1999, cuando se publicaron los criterios Roma II, ya aparece la población pediátrica, siendo la publicación más reciente la del 2016. Muchas de las definiciones que vienen a continuación, van a hacer referencia a estos criterios.

o Regurgitación Infantil

Se define como el paso involuntario del contenido gástrico fuera del estómago hacia esófago. Cuando este reflujo es visible, es decir, aparece en la boca y/o nariz en el lactante pequeño, se llama regurgitación (2).

La regurgitación se trata de uno de los trastornos funcionales más frecuentes en la infancia (3), con un pico máximo de prevalencia a los 4 meses de edad y que generalmente desaparece sobre los 12 meses de vida.

Los criterios diagnósticos actuales Roma IV para la definición de Regurgitación Infantil deben incluir aquellos lactantes sanos de entre 3 semanas -12 meses de vida, y se deben cumplir ambos criterios:

- Regurgitación 2 o más veces/día durante 3 o más semanas
- No aparición de síntomas tales como hematemesis, fallo de medro, apneas, posturas anómalas, aspiración o dificultad en la ingesta (2).

o Rumiación. Síndrome de rumiación infantil.

La rumiación se trata de un trastorno funcional de aparición en edad infantil, y que consiste en la regurgitación del contenido gástrico hacia la boca con el objetivo de auto-estimulación, para ser posteriormente digerido de nuevo (4).

Se distinguen varios tipos de rumiación: rumiación infantil, rumiación en pacientes con afectación neurológica, rumiación en adolescente y adultos. Se trata más de un trastorno de afectación psicológica por privación social.

Los criterios actuales Roma IV para diagnosticar la rumiación infantil son los siguientes (2), y deben incluir todo lo siguiente durante al menos 2 meses:

- Contracciones repetitivas de los músculos abdominales, el diafragma y la lengua.
- Regurgitación sin esfuerzo de los contenidos gástricos, que se expulsan de la boca o se vuelven a masticar y volver a tragar.
- Tres o más de los siguientes:
 - a. Inicio entre 3 y 8 meses.
 - b. No responde al tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y la regurgitación.
 - c. No acompañado por signos de náuseas o angustia.
 - d. No ocurre durante el sueño y cuando el bebé interactúa con individuos en el medio ambiente.

La prevalencia del síndrome de rumiación infantil es relativamente baja (1.9%) (5), y su tratamiento no es farmacológico sino que está basado en el abordaje psico-conductual.

El síndrome de rumiación también se encuentra en pacientes pediátricos en edad adolescente, sobre todo en mujeres, pero se desconoce su prevalencia.

Los criterios actuales para este tipo de rumiación en el paciente pediátrico de mayor edad, y acorde a criterios Roma IV deben presentarse durante al menos dos meses antes del diagnóstico y son los siguientes (3):

- Regurgitación repetida y revisión o expulsión de alimentos que:

- a. Comienza poco después de la ingestión de una comida.
- b. No ocurre durante el sueño.

- No está precedido por arcadas

- Después de una evaluación adecuada, los síntomas no pueden explicarse completamente por otra afección médica, debiendo descartar un trastorno alimentario.

○ Vómito.

El vómito es la expulsión del contenido gástrico hacia la boca, pero debe ser diferenciado de la regurgitación y del reflujo gastroesofágico en que, en el caso del vómito, es un reflejo en el que está involucrado el sistema nervioso central.

Se trata de un movimiento coordinado entre la musculatura abdominal, del intestino delgado, estómago, esófago y diafragma, con el objetivo de expulsar de manera violenta los alimentos y/o sustancias que han ocasionado el reflejo.

El reflejo del vómito puede aparecer a cualquier edad y tiene múltiples etiologías. El tratamiento generalmente se basa en el reposo digestivo y la rehidratación electrolítica, junto con el tratamiento de la causa que ha producido el vómito.

○ Náusea Funcional

Este trastorno se ha incluido recientemente en los trastornos funcionales que aparecen en el paciente pediátrico. La náusea es un síntoma muchas veces asociado o que precede al reflujo gastroesofágico. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente a partir de la adolescencia, y en muchas ocasiones puede asociar otras comorbilidades incluyendo ansiedad u otros trastornos afectivos.

La prevalencia de este trastorno es muy baja, apenas un 0.5% de la población pediátrica mayor de 4 años (6).

Los criterios Roma IV deben aparecer durante un mínimo de 2 meses y son los siguientes (3):

- Náuseas molestas como síntoma predominante, que ocurren al menos dos veces por semana y generalmente no están relacionadas con las comidas
- No siempre asociado con vómitos
- Después de una evaluación adecuada, la causa no puede explicarse completamente por otra afección médica.

o Aerofagia.

La aerofagia se trata de otro síntoma y trastorno funcional que aparece en el niño y adolescente.

Los criterios Roma IV actuales para definirlo son los siguientes (3):

- Tragar aire en exceso
- Distensión abdominal debido al aire intraluminal que aumenta durante el día.
- Eructos repetitivos y / o flatos aumentados
- Después de una evaluación médica adecuada, los síntomas no pueden explicarse completamente por otra afección médica.

La prevalencia de la aerofagia no es muy elevada, en un estudio realizado en 949 madres mediante una encuesta en población americana, la presencia de aerofagia se cifraba en 4.2% (7).

El tratamiento de esta patología no está muy claro, pero parece que la terapia conductual puede ayudar.

1.2.- EPIDEMIOLOGÍA DEL REFLUJO EN PEDIATRÍA

Como ya se ha visto anteriormente, el diagnóstico del RGE/ERGE es complicado, por lo que conocer la prevalencia real de la enfermedad también lo es, aún así los síntomas de reflujo ocasionan múltiples consultas no sólo en atención especializada, sino que mayoritariamente en atención primaria, lo que condiciona que se trate de una enfermedad con alta demanda asistencial.

1.2.1.- REGURGITACIÓN INFANTIL

Como se ha visto anteriormente, la regurgitación infantil, que también se puede denominar reflujo del lactante o fisiológico, aparece entre el primer y sexto mes de vida, con un pico máximo de prevalencia a los 4 meses.

Los síntomas asociados al RGE del lactante y que son también comunes al ERGE generalmente son: llanto, irritabilidad, rechazo de tomas y/o regurgitación en más de 1 ocasión al día.

El diagnóstico del reflujo del lactante es eminentemente clínico, por síntomas que generalmente refieren los padres, y por lo tanto, no es necesaria ninguna exploración complementaria.

La prevalencia del reflujo del lactante es muy variable según la zona del mundo (Tabla 1).

Número de niños	Zona del mundo	Edad (meses)	Prevalencia de regurgitación	Referencia
3487	España	< 4 meses	6.1%	Infante-Pina (8)
310	USA	0-3 años	24.1%	Robin S (6)
351	Colombia Nicaragua	1-12 meses	8.3% 10.7%	Chogle A (9)

	Panamá		9.3%	
2642	Italia	0-12 meses	12%	Campanozzi A (10)
921	Japón	1 mes	47.1%	Miyazawa R (11)
		4 mes	28.8%	
		7 mes	6.4%	
145	Tailandia	1 mes	79.3%	Osatakul S (12)
		2 mes	86.9%	
		6 mes	45.5%	
		12 mes	7.6%	
130	Indonesia	0-4 meses	68.6%	Hegar B (13)
		> 4 meses	35.7%	

Tabla 1. Estudios que reflejan la prevalencia del reflujo del lactante alrededor del mundo.

Fijándonos en el caso de España, el artículo de Infante-Pina del 2008 mediante el cual se estimaba la presencia de síntomas como cólico, regurgitación, diarrea y estreñimiento, en menores de 4 meses, se vio que la prevalencia en este grupo de edad de regurgitación infantil era sólo del 6.1%. En otros países como Italia, se ha estimado una prevalencia del 12% (10) y en otros países latinoamericanos como Colombia, Nicaragua o Panamá, la prevalencia de regurgitación tampoco ha superado esas cifras (9).

En cambio, en otras zonas del mundo, tales como Asia, se puede observar inicialmente una elevada prevalencia de síntomas de regurgitación infantil, siendo en el estudio realizado en pacientes tailandeses (12) de hasta casi un 90% en el primer-segundo mes de vida, y en Indonesia de hasta casi un 70% (13), siendo las cifras mucho más bajas en Japón, pero todavía muy superiores respecto la media española.

Sin embargo, en el caso de Estados Unidos, y utilizando los últimos criterios Roma IV, la presencia de regurgitación infantil se cifra en un 24% (6), cifras bastante más aproximadas a nuestra media, también es cierto, que este estudio se realizó mediante encuesta telefónica.

Hay que recalcar que, en general, todos los estudios se basan de forma exclusiva en síntomas que refieren los padres, muy pocas veces objetivados por el clínico, y que por tanto la prevalencia de la regurgitación infantil es totalmente subjetiva, así podemos ver familias en las que no les dan importancia a los síntomas y por tanto no contarían dentro de la estadística. Estos estudios, que comúnmente, están basados en síntomas tales como llanto, o número de veces al día que los niños vomitan, no son capaces de distinguir entre regurgitación infantil (síntoma benigno) o ERGE, es decir aquel reflujo que está causando lesión endotelial, por ello en la prevalencia de la regurgitación también existen casos que son ERGE y que inicialmente no se pueden distinguir por ser los síntomas superpuestos entre ellos.

Tampoco los estudios son estandarizados en el tipo de alimentación, algunos pacientes están con fórmula adaptada, otros con lactancia materna, por tanto, tampoco son completamente comparables.

A pesar de la disparidad de cifras de prevalencia en las diversas zonas del mundo, lo que todos los estudios muestran, es la tendencia natural a la extinción de los síntomas con los meses de vida del paciente. Así vemos, como las cifras de prevalencia disminuyen hasta <10% en todos los casos a los 12 meses de vida (Figura 1).

Por todo ello, al analizar la regurgitación infantil o reflujo del lactante, se ha de tener en cuenta que se trata de una enfermedad de carácter transitorio, y aunque es molesta para los padres, tiende a mejorar de forma espontánea sin ningún tipo de tratamiento.

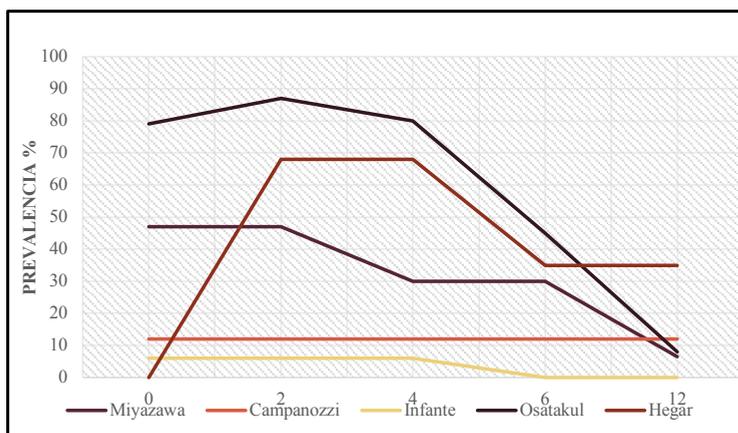


Figura 1: Tendencia en el porcentaje de la prevalencia de la regurgitación infantil en el mundo.

1.2.2.- REFLUJO GASTROESOFÁGICO DEL NIÑO Y ADOLESCENTE

Describir la epidemiología del RGE tanto en el niño como en el paciente adolescente sigue siendo igual de dificultoso que en el caso de la regurgitación infantil. Debido a que no existe una técnica o prueba definitiva para el diagnóstico correcto del RGE, la mayoría de estudios realizados siguen basándose en los síntomas referidos por los padres, en el caso del niño, o por el mismo adolescente. También hay que destacar que no todos los estudios definen el RGE de la misma manera (14), habiendo una gran heterogeneidad entre los mismos.

Por todo ello, e igual que en el caso de la regurgitación infantil, para describir la epidemiología del RGE nos basaremos en la prevalencia de los síntomas más clásicos de la enfermedad, tales como pirosis, dolor retroesternal o regurgitación.

Existen diversos estudios que analizan la prevalencia de los síntomas, generalmente basándose en cuestionarios de síntomas, preguntas tales como: ¿Has tenido dificultad para tragar?, ¿Tienes sensación que la comida ingerida vuelve a la boca?, ¿Tienes sensación de quemazón o ardor en la boca?; estas preguntas o cuestionarios generalmente están basados en un

cuestionario que se desarrolló para pacientes adultos (15) y las preguntas se han adaptado para los adolescentes.

Así podemos ver que en diferentes zonas del mundo existen prevalencias diversas en cuanto a los síntomas (Tabla 2). En un estudio realizado en Irán (16) donde se recogieron 700 pacientes entre adultos y niños, y siendo el síntoma considerado la presencia de pirosis y regurgitación ácida, vieron que la prevalencia en menores de 10 años era de hasta un 16%, mientras que en la franja de edad de 11-19 años era de 35%. Además, reportaban que un 7% de los pacientes tenían síntomas diarios, un 8% semanales y hasta el 21% era de forma mensual.

Estudio realizado en Israel (17)
<ul style="list-style-type: none">- 466.855 adolescentes de 16 años que van a ser reclutados para el servicio militar- Diagnóstico de RGE: síntomas de pirosis/dolor retroesternal 3 veces/semana durante los 3 meses previos- Prevalencia: 175.8/10⁵
Estudio en Japón (18)
<ul style="list-style-type: none">- Niños y adultos. Total de 341 pacientes en niños desde los 6 - 20 años- Diagnóstico de RGE mediante el GERDQ (15)- Prevalencia: < 10 años ninguno tenía síntomas, pero 3.2% recibían tratamiento médico, 10-20 años: 4.4% con síntomas positivos o tratamiento
Taiwán (19)
<ul style="list-style-type: none">- 1828 niños de 13 a 16 años- Diagnóstico de RGE: cuestionario de síntomas pirosis y dolor al tragar.- Prevalencia: 9.4% y 15.4 % respectivamente
Chicago (20)
<ul style="list-style-type: none">- 1286 pacientes de 14 a 18 años

<ul style="list-style-type: none">- Diagnóstico de RGE: cuestionario validado para adolescentes de síntomas- Prevalencia: pirosis 22.4%, regurgitación 21.4%, disfagia 14.5%
<p>Chicago (21)</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacientes: 566 padres de niños de 3-9 años, 584 padres de niños de 10-17 años, 615 adolescentes de 10-17 años- Diagnóstico de RGE: mediante cuestionario de síntomas recogiendo: pirosis, dolor epigástrico y regurgitación- Prevalencia: en < 10 años: 1.8%, 7.2%, 2.3% respectivamente. En padres de adolescentes: 3.5%, 3%, 1.4% respectivamente. En adolescentes que contestaron ellos mismos los cuestionarios: 5.2%, 5%, 8.2% respectivamente.
<p>Irlanda del Norte (22)</p> <ul style="list-style-type: none">- 1133 niños de 12-18 años- Diagnóstico de RGE: cuestionario realizado a padres y niños. Los síntomas recogidos fueron: regurgitación ácida, dolor epigástrico y pirosis.- Prevalencia: 5.1%, 6%, 3.2%
<p>Australia (23)</p> <ul style="list-style-type: none">- 693 niños que inicialmente se siguieron desde el nacimiento hasta los 2 años por síntomas de regurgitación infantil y después se realiza una encuesta a los mismos pacientes a los 9 años- Aquellos pacientes que durante la primera infancia presentaban síntomas de regurgitación durante ≥ 90 días son los que tenían mayor riesgo de referir síntomas.- Prevalencia: 4.6% pirosis, 2.7% vómitos y 4.7% regurgitación ácida.

Tabla 2.: Estudios que reflejan la prevalencia en diferentes partes del mundo.

RGE: reflujo gastroesofágico. GERDQ: cuestionario de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

En general, como podemos extraer de todos los estudios, la prevalencia de síntomas clásicos de RGE como pirosis y/o regurgitación ácida, en aquellos pacientes menores de 10 años no supera el 8% (18,21), pero si nos fijamos en la población adolescente el rango, aunque tampoco muy elevado, puede aumentar hasta un 22% como en el caso de Chicago (20%).

En aquellos sujetos con factores de riesgo bien conocidos de favorecer la presencia de RGE en adultos, como la obesidad, asma, o el género, encontraremos unas prevalencias un tanto distintas.

Así vemos que, en el caso de la obesidad, a mayor Índice de Masa Corporal (IMC), aumenta la prevalencia de síntomas de RGE (17,18,22). Un estudio realizado en la Universidad de Yale a 236 pacientes pediátricos con obesidad de entre 7-16 años, demostró una prevalencia de vómitos del 4.6%, náusea 14.8%, pirosis 14.4%, regurgitación 11.4% y de disfagia en 1.6% (24). La presencia de ≥ 3 síntomas en pacientes obesos mostraba una prevalencia de 13.1% versus sólo un 2% en pacientes control, no encontrando en este caso ninguna diferencia entre género, raza o edad.

En el estudio llevado a cabo en Italia por Quitadamo (25), sobre 153 pacientes pediátricos de edades entre 2-18 años con obesidad a través de cuestionarios de síntomas, se obtuvieron prevalencias mucho más elevadas de RGE, en aquellos pacientes con obesidad versus los pacientes control. Así, encontraron una prevalencia estadísticamente significativa para los síntomas de dolor epigástrico (38.7% vs 15.6%), vómitos/regurgitación (19.4% vs 4%) y disfagia (12.9% vs 2.4%). Los otros síntomas como la pirosis o la irritabilidad tras la ingesta eran mayores en pacientes con mayor IMC, pero no eran estadísticamente significativos.

Otro factor de riesgo que influye en la prevalencia de síntomas de RGE es la presencia de asma. En un estudio realizado en Seattle a adolescentes de entre 13-14 años mediante un

cuestionario y un video buscando síntomas de asma, se observó que entre los 148 pacientes a los que se diagnosticó de asma, un 16.9% también mostraban síntomas compatibles con RGE como pirosis y/o regurgitación, vs sólo un 2.5% de los pacientes que no mostraban síntomas de asma (26). También se objetivó que los pacientes que tenían síntomas compatibles con RGE y asma, tenían mayor riesgo de comorbilidades como mayor número de visitas a urgencias, menor asistencia al colegio, etc.

Estas prevalencias son similares a las halladas en el estudio realizado por Stordal en Noruega (27), en 827 pacientes pediátricos de edades entre 7-16 años diagnosticados de asma y en 264 pacientes control. La prevalencia entre los pacientes asmáticos de síntomas como la regurgitación era de 10.8%, náusea 21.5%, pirosis 7.2%, regurgitación ácida 17.8% y de disfagia de 12.3%.

Por ello, tanto en el caso de la obesidad como de los pacientes pediátricos con asma, la prevalencia de síntomas de RGE son mayores. En el caso de otros factores de riesgo como el género, no se han visto diferencias significativas (17,18,19,24); tampoco en el caso de raza (24); y en cuanto a la ingesta de alcohol en pacientes adolescentes los estudios no son uniformes, encontrando en general mayor prevalencia de síntomas en aquellos pacientes que ingieren alcohol (20).

Otro factor de riesgo ampliamente conocido en adultos es el tabaco. En los estudios realizados en adolescentes fumadores en general la prevalencia de los síntomas de RGE previamente mencionados, es mayor que en los pacientes no fumadores (16,19,20,21,22).

En cuanto a la edad, la prevalencia y frecuencia de síntomas es mayor a mayor edad, así en el estudio realizado en Irán (16) la mayor prevalencia se encuentra en la franja de edad de 30-39 años, mientras que en Japón aumenta hasta casi un 12% (18). Otros factores analizados como la ingesta de antiinflamatorios (20) también aumenta los síntomas de disfagia y pirosis; así como aquellos pacientes que tienen síntomas de alergias tanto alimentarias como aéreas/ambientales (19).

Finalmente, en el estudio realizado en Irlanda del Norte (22), se objetivó que aquellos pacientes pediátricos cuyos padres tenían síntomas de RGE, eran los que mostraban mayor prevalencia de síntomas, lo que sugiere una posible relación intergeneracional.

1.2.3.- REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN ADULTOS

Aunque no es objetivo de esta tesis hablar del adulto, cabe destacar que la prevalencia actual de síntomas de RGE en la edad adulta es mayor que en la población pediátrica. Así en una revisión sistemática, vemos que existe una prevalencia del 18.1%-27.8% en América del Norte, 8.8%-25.9% en Europa, 2.5%-7.8% en Asia, 8.7%-33.1% en Oriente Medio, 11.6% en Australia y un 23% en Sudamérica (28).

1.2.4.- CONCLUSIONES SOBRE LA EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del RGE en población pediátrica no se conoce bien. Ello es debido principalmente a que el diagnóstico actual del RGE está basado en síntomas, y generalmente, dada la edad de los pacientes, estos son referidos por los padres. Los síntomas, además, tampoco son específicos de ERGE.

En el caso de la regurgitación infantil, existe una evolución hacia la resolución de los síntomas, pero en el caso de los pacientes adolescentes se desconoce la evolución de la enfermedad. Existen factores de riesgo conocidos, que van a acrecentar los síntomas sobre todo la obesidad y el asma, pero se sigue desconociendo la verdadera prevalencia e historia natural del RGE en pediatría.

1.3.-ETIOLOGIA DEL RGE EN PEDIATRÍA

La fisiopatología del RGE en pediatría es multifactorial. Para que se produzca un evento de reflujo tiene que haber un desequilibrio entre unos factores protectores, entre los que se encuentra la anatomía, secreciones, etc., y unos factores precipitantes o favorecedores del mismo.

Este apartado se centra en por qué se produce el RGE en pediatría, dado que las características del niño hacen que se presente de forma diferenciada del adulto.

1.3.1- MECANISMOS DE DEFENSA ESOFÁGICOS

i. Factores anatómicos (Figura 2)

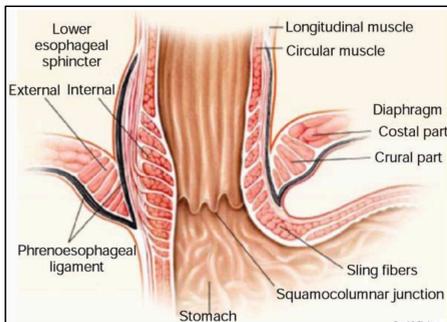


Figura 2: Anatomía de la unión esofagogastrica. (Obtenido de GI motility online (May 2006) doi: 10.1038/gimo14)

El esófago está formado por 4 capas musculares. En la parte superior del esófago encontramos músculo estriado, pero en la parte inferior, como se ve en la imagen, hay fibras musculares lisas y fibras circulares.

Aquí, encontramos la primera barrera protectora del esófago, el Esfínter Esofágico Inferior (EEI), que no es más que una extensión del músculo circular del esófago (29).

La función del EEI es una de las mayores barreras protectoras en la fisiopatología del RGE, pues es una zona anatómica que mantiene una gran presión, de manera

que impide el paso del alimento desde el estómago. Se ha visto, que incluso pacientes prematuros de 33-38 semanas, ya muestran una alta presión manométrica en el EEI (30).

Tradicionalmente, se pensó que la disminución de tono en el EEI era la causa principal de la presencia de RGE. Actualmente, se ha comprobado que existen lo que se conoce como relajaciones transitorias del EEI, que son relajaciones del esfínter en ausencia de ingesta (30, 31), y que éste es el mecanismo de mayor importancia en la etiología el RGE en pacientes pediátricos.

Las relajaciones transitorias del EEI se han podido objetivar y se diagnostican con manometría esofágica, y se definen como aquellas relajaciones que duran más de 10 segundos y que ocurren en ausencia de ingesta, asociadas a la inhibición del diafragma crural (32).

La distensión gástrica se ha visto como uno de los factores que provocan las relajaciones transitorias, pero en niños, además cuando se alimentan en posición lateral derecha parece que se induce mayor número de relajaciones que en posición lateral izquierda (33).

Otros factores que parecen incrementar las relajaciones transitorias son:

- Vaciamiento gástrico enlentecido
- Ejercicio
- Medicaciones: AINES, antibióticos
- Alimentos: salsas (tomate), comidas con grasas o picantes
- Enfermedades broncopulmonares
- Enfermedades que afectan al músculo liso: esclerodermia, miopatías, etc.

El segundo factor anatómico de barrera, lo encontramos en la unión esofagogástrica, y se trata del ángulo de His. De forma normal, este ángulo es

agudo, y se encuentra situado entre la curvatura mayor del estómago y el esófago. Se cree que actúa como una válvula (29). Este ángulo, se cree que es obtuso en los niños hasta el año de vida, por lo que favorecería el paso del contenido gástrico.

ii. Peristalsis esofágica

El mecanismo de masticar y tragar es muy complejo y están involucrados diferentes músculos y nervios. Para simplificar, la fase inicial de la ingesta, la dividiremos en orofaríngea y faríngea o esofágica.

De forma normal, tras la ingesta, el esfínter esofágico superior (EES) se relaja, la respiración se inhibe, y la glotis se cierra a medida que la laringe se estira hacia adelante y hacia arriba. Los músculos del esófago se relajan y la respiración se reanuda a medida que el EES se contrae para separar el bolo del esófago de la faringe y de las vías respiratorias (29). Todas estas funciones a la vez, pueden ser mucho más dificultosas de realizar en el recién nacido y lactante por su inmadurez. Si pasamos al esófago, en él, nos encontramos las ondas o propagaciones peristálticas, que se dividen en tres. Las contracciones primarias esofágicas son ondas que se propagan tras la ingesta a nivel faríngeo. Las secundarias son inducidas por RGE, y se inician en el nivel máximo que alcanza el contenido regurgitado, es decir, si el RGE llega a tercio medio esofágico, es ahí donde se iniciarán las contracciones. Esta segunda oleada de contracciones es muy importante de cara al RGE, puesto que su correcto funcionamiento ayuda al aclaramiento esofágico, tanto del posible RGE como de cualquier remanente alimentario que se haya podido quedar tras la peristalsis primaria. Las contracciones terciarias ocurren de forma espontánea en el segmento de musculatura lisa esofágica y no se relacionan ni con reflujo ni con la ingesta.

Entendiendo esta fisiología, podemos comprender que uno de los estímulos más potentes para desencadenar la peristalsis es la ingesta, o la presencia de alimento en el esófago. Por tanto, durante el sueño, no encontraremos estos estímulos, y es posible que este hecho puede desencadenar en menor aclaramiento esofágico nocturno, y por tanto presencia de RGE nocturno (29).

Como vemos pues, el aclaramiento esofágico va a depender de la presencia de esas ondas peristálticas, así como de la saliva y de la gravedad. Sabemos que el pH salival varía entre neutro a alcalino, así la saliva que se ingiere puede ayudar a neutralizar la acidez del RGE. Además, el efecto de la saliva ingerida puede contribuir a la estimulación de las contracciones esofágicas para ayudar al aclaramiento esofágico. Se ha visto, que en pacientes con ERGE existe un descenso en la función salival (34).

iii. Resistencia de la mucosa esofágica

La pared esofágica y su mucosa también se encuentran protegidos por una serie de factores (Tabla 3).

Defensa pre-epitelial
<ul style="list-style-type: none">- Capa mucosa- Superficie con alta concentración iónica de bicarbonato- Capa acuosa
Defensa epitelial
<ul style="list-style-type: none">- Membrana celular- Unión intercelular (tight junctions)

Defensa post-epitelio
- Flujo sanguíneo
- Estado ácido-base del tejido

Tabla 3: Factores que contribuyen a la resistencia de la mucosa a la exposición ácida (Traducido de: Vandenas Y, Hasall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. JPGN 2002; 35:119-136).

1.3.2.- MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN AL RGE

i. Dismotilidad esofágica

La función de la peristalsis esofágica es un mecanismo de defensa, cuando existe una alteración en esa motilidad se favorecerá la presencia de RGE y también de ERGE.

La técnica indicada para medir la motilidad esofágica es la Manometría esofágica tanto la convencional, como de alta resolución. Es ahí donde se pueden visualizar las alteraciones que nos van a confirmar la presencia de dismotilidad. Así, vemos que con la manometría se pueden describir diversas alteraciones como las siguientes:

- EEI hipotenso: es decir, que la presión basal del EEI es <10mmHg
- Peristalsis débil con/sin defectos: tras la ingesta pueden existir vacíos que se objetivarán en la manometría
- Relajaciones transitorias (10-60 segundos)
- Alteraciones en la unión esofagogástrica
- Alteraciones en el tránsito del bolo esofágico (Figura 3) (35)

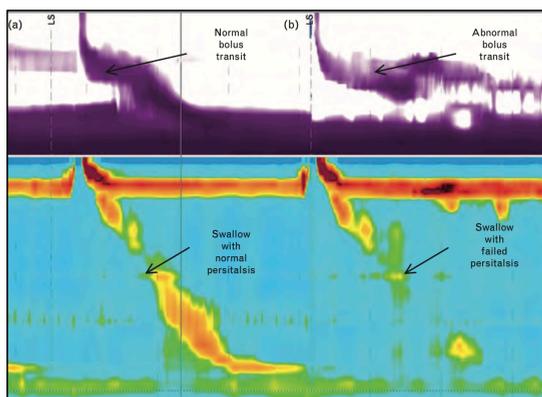


Figura 3: en esta imagen de manometría, se puede ver (a) una ingesta normal, (b) un tránsito incompleto del bolo alimenticio junto con retención, por tanto, es una alteración de la motilidad esofágica. (Tomado de: Savarino E. Dysmotility and reflux disease. *Curr Op Otor Head Neck Surg* 2013;21:548-556)

ii. Factores ambientales y genéticos

- Factores ambientales

Ciertamente ya comentados en el apartado de prevalencia, la obesidad es un claro factor de riesgo para el desarrollo de RGE. Esto es altamente preocupante en una sociedad actual, con aumento de la tasa de obesidad infantil.

Otro factor sería ser fumador, claramente establecido en la población adulta, pero que también se ha visto en adolescentes.

En adultos, se ha comprobado una mayor prevalencia de ERGE en personas de raza caucásica, versus afroamericanos o nativos americanos (29).

- Factores genéticos

A raíz de ciertas observaciones en pacientes gemelos se apreció una mayor prevalencia de RGE/ERGE. Así, en el 2000, el grupo de Hu (36) publicó su

estudio realizado en 5 familias con ERGE severo y estudió a los hijos, hallando una alteración en el cromosoma 13q14. Posteriormente, el grupo de Orenstein (37) realizó un estudio en niños menores de 5 meses con familiares afectados de ERGE, pero no halló ninguna relación con el citado cromosoma. Si bien es cierto, que los sujetos de los estudios no comparten origen étnico, ni edad ni los mismos síntomas.

En este sentido, estudios realizados en población adulta en gemelos monocigóticos y dicigóticos, ha dado como resultado que los gemelos monocigóticos tienen una alta concordancia y una heredabilidad global entre gemelos del 31%-43% de síntomas de RGE (38, 39).

Por tanto, y aunque no esté definido un cromosoma específico, hay una tendencia a la agregación familiar, y por ello parece razonable pensar que al menos, el ERGE severo tiene un componente genético.

iii. Teoría del “acid pocket”

En el año 2001, el grupo de Fletcher et al (40), detectaron la existencia de un área localizada en la unión esofagogástrica donde había una concentración de contenido gástrico ácido.

Mediante unos electrodos duales de pH colocados en el cuerpo del estómago y en el esófago, midieron la concentración de pH durante la ingesta y en el ayuno. Lo que observaron fue que durante el ayuno el pH del estómago era de 1.4, tras la ingesta, este pH ascendía a 4.4, pero en la región adyacente a la unión esofagogástrica, había una zona con un pH de 1.6 que se escapaba del efecto de tamponamiento de la ingesta. Este efecto que ocurría de forma postprandial, lo denominaron “acid pocket” e incluso midieron que esta zona se extendía desde el cardias hasta 1.8 cm en el esófago distal.

Desde el estudio realizado por Fletcher, numerosos estudios han demostrado la existencia de esta balsa de ácido, y las investigaciones posteriores se han centrado en encontrar su localización exacta, así como su posible asociación con la presencia de RGE ácido (41). Estudios posteriores como los realizados por Pandolfino (42) y Beaumont (43), han objetivado que la presencia del “acid pocket” no es fija, sino que se extiende o migra a lo largo del esófago distal, a pesar de estar el EEI cerrado; este tipo de migración se ha visto en pacientes con ERGE, y especialmente en aquellos pacientes adultos con hernia de hiato, favoreciendo la aparición de reflujos ácidos durante las relajaciones transitorias del EEI.

En el mismo sentido, tras la aparición de esta teoría se ha intentado que esta balsa o capa de ácido sea uno de los objetivos de tratamiento del RGE. Así, numerosos estudios se han centrado en tratar este ácido, fármacos como el alginato (44) han sido capaces de localizar y reducir la presencia de reflujo ácido postprandial. Además, esto se ha estudiado en pacientes adultos con ERGE con resultados positivos.

Por todo ello, es importante tener en cuenta de cara al reflujo ácido postprandial, la presencia de esta balsa de ácido como mecanismo que favorece la presencia de RGE/ERGE, sobre todo a nivel de esófago distal.

iv. Otros mecanismos

Finalmente, otros mecanismos se han descrito como favorecedores de la presencia de RGE/ERGE en pacientes tanto pediátricos como adultos.

- Aquellos pacientes con retraso del vaciamiento gástrico, como la gastroparesia, o aquellos sometidos a cirugías, pueden favorecer el RGE.

- Se ha comprobado que aquellos pacientes pediátricos con patología neurológica, como la parálisis cerebral infantil, tienen riesgo de RGE severo (30).
- Pacientes con alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Cornelia de Lange.
- Pacientes con alteraciones diafrágicas/ esofágicas: hernia diafrágica congénita, atresia esofágica, tienen alto riesgo de desarrollar ERGE.
- Pacientes con patologías respiratorias crónicas, incluyendo la Fibrosis Quística (30).

1.4.- SÍNTOMAS ESPECÍFICOS DEL RGE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Los síntomas de RGE en pediatría van a variar según la edad de presentación (Tabla 4), y en muchos casos van a ser difíciles de distinguir de otro tipo de patología. Así, encontraremos una serie de síntomas generales que se pueden encontrar en todos los pacientes y otros más específicos de tipo digestivo y extradigestivos.

Para analizar los síntomas de los pacientes, es muy importante realizar una adecuada y completa historia clínica, con el objetivo de distinguir aquellos síntomas de alarma que pueden hacernos sospechar que estamos ante un caso de ERGE y no de RGE fisiológico. En el paciente adolescente va a ser más sencillo puesto que nos explicará al detalle sus síntomas, pero en el lactante y niño pequeño hay que realizar una investigación, sobre todo dirigida a la alimentación: qué cantidades ingiere, fórmula utilizada, horarios de ingesta, etc.; asimismo, es importante conocer la historia clínica familiar, antecedentes de RGE en los padres, o si el paciente está expuesto al humo del tabaco en domicilio.

1.4.1.- SÍNTOMAS Y SIGNOS GENERALES

- Molestias generales o irritabilidad: este suele ser uno de los síntomas más frecuentemente utilizado por los padres de los menores de 2 años para referirse a la presencia de RGE. Es cierto que los niños con RGE suelen ser niños irritables, pero el llanto o la irritabilidad no suele ser uno de los síntomas de referencia para ERGE y suele deberse a otras causas (45). En la última guía clínica ESPGHAN (1) de hecho, se hace referencia a que si el único síntoma es la presencia de llanto o irritabilidad, generalmente no va a tratarse de RGE.

- Fallo de medro, ganancia insuficiente de peso o pérdida de peso

- Rechazo de la alimentación, llanto o molestias durante la ingesta (46): aunque se identifica también como uno de los síntomas más frecuentes de RGE, este síntoma no es específico, puesto que lo podemos ver en otras patologías digestivas como la alergia no IgE mediada a la proteína de vaca (APLV) o en otras alergias alimentarias.

- Posición distónica del cuello (postura de Sandifer) (1): se trata de un movimiento distónico del cuello que consiste en la lateralización del cuello, más típico en pacientes lactantes, pero que también lo podemos encontrar en otras patologías.

- Entre los signos generales de RGE en la exploración física del paciente podemos encontrar:

- Anemia: realmente se trata de un signo de complicación del ERGE.

- Erosión dental: aunque la presencia de erosión dental y RGE no está muy bien establecida, se ha visto que se puede asociar al RGE ácido, y al RGE más proximal, pero no al RGE no ácido (47).

1.4.2.- SÍNTOMAS Y SIGNOS DIGESTIVOS

- Regurgitación recurrente con o sin la presencia de vómito en la infancia y adolescencia
- Pirosis y dolor retroesternal: este será uno de los síntomas más frecuentes en el paciente adolescente o niño mayor.

- Dolor epigástrico
- Hematemesis
- Disfagia u odinofagia

Los signos físicos a nivel digestivo que se pueden ver en la endoscopia son generalmente complicaciones de la mucosa esofágica como: Esofagitis, Estenosis esofágica o Esófago de Barret (muy infrecuente en población pediátrica).

1.4.3.- SÍNTOMAS Y SIGNOS RESPIRATORIOS

En cuanto a los síntomas más frecuentemente asociados a RGE a nivel respiratorio vamos a encontrarlos con (1):

- Tos, tos crónica y recurrente
- Sibilancias
- Ronquera
- Estridor

En cuanto a signos hay que sospechar la presencia de RGE en aquellos pacientes con:

- Patología asmática: asma de evolución tórpida, asma con resistencia a broncodilatadores y/o corticoides, o bien asma de aparición precoz

- Pacientes con otitis media de repetición
- Laringitis, disfonía de repetición
- Neumonías recurrentes con sospecha de aspiración subyacente

- Pacientes lactantes que presenten episodios de apneas, o incluso aquellos con episodios breves resueltos no explicados (BRUE).

EDAD	SÍNTOMAS
Niños < 2 años	Regurgitación y vómitos Irritabilidad con la ingesta Llanto Rechazo de tomas Tos Apnea
Niños y adolescentes hasta los 15 años	Regurgitación y vómitos Pirosis Náuseas Dolor epigástrico o abdominal Tos y sibilancias

Tabla 4: Síntomas de ERGE según edad. (Adaptado de: Rybak A. Gastroesophageal reflux in children. *Int J Mol Sci* 2017).

1.4.4.- SIGNOS DE ALARMA

A pesar de existir toda la serie de síntomas ya referidos previamente, existen unos signos de alarma que nos han de hacer sospechar que no estamos delante de ERGE, y que nos obligan a realizar mayor número de exploraciones complementarias (Tablas 5 y 6).

SÍNTOMAS	GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Disuria: puede sugerir ITU • Regurgitación antes de las 2 semanas de vida, o de inicio tardío a partir de los 6 meses de vida y que persiste o empeora a partir de los 12 meses: complicaciones erosivas o enfermedades metabólicas
	NEUROLÓGICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsiones
		<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia

	DIGESTIVOS	<ul style="list-style-type: none"> • Vómitos biliosos: descartar obstrucción intestinal u otras enfermedades digestivas (Hirschprung, atresia) • Vómitos nocturnos: puede sugerir aumento de la PIC • Hematemesis: síntoma de HDA, pero el sangrado puede provenir del estómago, esófago o duodeno proximal. • Diarrea crónica: puede ser signo de APLV • Rectorragia: indicativo de múltiples enfermedades como EII, proctocolitis, GEA, etc.
--	------------	---

Tabla 5: Síntomas de alarma que nos han de hacer sospechar otras posibilidades diagnósticas

ITU: infección tracto urinario, PIC: presión intracraneal, HDA: hemorragia digestiva alta, APLV :alergia a las proteínas de leche de vaca, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, GEA: gastroenteritis enteroinvasiva

SIGNOS	GENERALES	<ul style="list-style-type: none"> • Exploración física anormal • Pérdida peso/fallo de medro • Fiebre • Letargia o irritabilidad excesiva
	NEUROLÓGICOS	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento del perímetro cefálico o fontanela anterior llena: puede sugerir proceso infeccioso, o hipertensión intracraneal, etc. • Macro/microcefalia • Hipotonía • Alteración del desarrollo psicomotor
	DIGESTIVOS	<ul style="list-style-type: none"> • Distensión abdominal: que puede indicar obstrucción, alteración de la motilidad intestinal o alteración anatómica

Tabla 6: Signos de alarma que nos han de hacer sospechar otras entidades a parte de ERGE.

1.5.- RELACIÓN ENTRE RGE Y PATOLOGÍA RESPIRATORIA

La patología respiratoria y la presencia de RGE pueden y van a coexistir en la población pediátrica, pero lamentablemente, demostrar esa relación de causalidad es muy difícil de probar hasta el momento. Numerosos estudios han mostrado la existencia de reflujo en pacientes asmáticos, u otra patología respiratoria como la FQ, y al revés, es conocido que en pacientes con ERGE, los síntomas extradigestivos como la tos o el estridor son un reflejo de la patología digestiva.

La fisiopatología de estas dos condiciones va a ser multifactorial, no existe pues, un factor sólo al que pueda atribuirse la causa, pero la frecuencia o duración de los episodios de reflujo, así como la habilidad del paciente para evitar la aspiración, y el contenido del reflujo – si es líquido, gaseoso, ácido, no ácido – van a ser fundamentales en la asociación RGE/patología respiratoria.

La búsqueda de esta relación causal, ha llevado a observaciones donde se habla del rol de las micro-aspiraciones ácidas en la fisiopatología de la inflamación bronquial y de la broncoconstricción (48). Más recientemente, y gracias a las nuevas pruebas diagnósticas que nos han permitido definir mejor las características del reflujo, principalmente la impedanciometría esofágica multicanal, se ha objetivado que en aquellos pacientes pediátricos los síntomas respiratorios asociados a RGE, están más asociados a la presencia de reflujos no ácidos (49-52). Así, se ha visto que los niños menores de 2 años, tienen mayor prevalencia de reflujos no ácidos (52), y además, estos eventos disminuyen con la edad, a esto, hay que añadir que también muestran mayor tasa de infección de vías respiratorias y de apneas. No obstante, existe un concepto emergente que indica que los síntomas extra-digestivos producidos por RGE, pueden ser provocados tanto por reflujos ácidos, como débilmente ácidos. Además, en aquellos síntomas como tos persistente/nocturna, asma/bronquiolitis/sibilancias, vómitos/regurgitaciones, en la

gran mayoría de pacientes, y en diferentes grupos de edad, no existen diferencias (51,52) significativas en cuanto a la acidez del RGE.

Realizando un análisis más detallado de la relación existente entre RGE y la patología respiratoria, podemos subdividirlo en cuatro grandes grupos.

1.5.1.- ASOCIACIÓN CON APNEAS

Múltiples estudios se han realizado buscando una asociación entre las apneas del neonato/lactante y el RGE, no obstante, los resultados son contradictorios en la mayoría de ellos.

Definimos apnea como el paro de la respiración y que dura > 20 segundos, o que durante el periodo de 2 respiraciones va acompañada de desaturación, hipoxemia o bradicardia. Las causas de la apnea pueden ser: centrales (no hay esfuerzo respiratorio), obstructivas (hay esfuerzo pero hay una obstrucción a nivel de vía aérea superior), o mixtas (combinación de ambos mecanismos previos).

Existen varias hipótesis para esta asociación RGE/apnea: a) el RGE produce distensión esofágica y faríngea que puede activar los receptores químicos y vagales, e inducir apnea central; b) son las apneas las que causan RGE mediante una disminución en la presión del EEI (53).

En el estudio realizado por Wenzl (54), se detalla la asociación entre apnea y RGE, viendo que hasta 1/3 de las apneas ocurrían 30 segundos antes o después del episodio de RGE. Si embargo, en la revisión de Vandenplas (55), se habla de que la presencia de RGE estimula el despertar del lactante, y que por tanto, tendría un papel protector en la apnea y en el BRUE.

En general, los últimos estudios realizados, muestran insuficiente evidencia para confirmar una asociación causal entre RGE y apnea, en el lactante. Ello se debe, a la gran heterogeneidad en la realización de los estudios, las definiciones de apnea y

RGE, tamaño de la muestra, generalmente pequeño, y los análisis estadísticos no homogéneos (53).

1.5.2.- ASOCIACIÓN CON FIBROSIS QUÍSTICA

La presencia de RGE en pacientes ha sido ampliamente descrita tanto en niños como en adultos con FQ, y se asocia con un empeoramiento de la función pulmonar (56).

Entre los mecanismos que favorecen el RGE en pacientes con FQ están: menor presión en el EEI, aumento del número de relajaciones transitorias, retraso en el vaciamiento gástrico. A todo ello hay que añadir otros mecanismos como la fisioterapia respiratoria, o la tos frecuente que produce un aumento de la presión intraabdominal (57,58).

Se ha demostrado que existe un aumento del reflujo ácido en pacientes con FQ, pero en adultos, también existe reflujo débilmente ácido que puede jugar su papel (58), sobre todo en caso de ser reflujos de alcance proximal. En los pacientes pediátricos, se ha visto un aumento del RGE ácido, y su prevalencia varía entre 55%-86% (57,59). En los estudios realizados por Blondeau, se comprobó que existían ácidos biliares en saliva hasta en 1/3 de los pacientes pediátricos con FQ (57), y hasta el 60% de adultos (58), lo cual sugiere que haya reflujo duodenogástrico que alcance la parte más proximal del esófago y pueda contribuir a aspiración pulmonar, y al empeoramiento de la función pulmonar. En cuanto a los síntomas, los más prevalentes suelen ser dolor abdominal, tos y pirosis (59), pero en general suelen estar infravalorados por los pacientes con FQ.

En conclusión, si bien el RGE está asociado con un empeoramiento de la función pulmonar del paciente pediátrico con FQ, posiblemente habrá que realizar un mayor número de estudios para poder esclarecer si se trata de un fenómeno primario o secundario a la patología de base.

1.5.3.- ASOCIACIÓN CON ASMA

La asociación de RGE y asma ha sido ampliamente estudiada en adultos y población pediátrica, indicando que, en adultos con asma, hay una prevalencia de hasta el 60% de RGE (60). Sin embargo, aunque la asociación existe, no se ha podido establecer una relación de causalidad entre ambas patologías. En la edad pediátrica, tanto el asma como el RGE son muy prevalentes, por lo que la coexistencia de ambas enfermedades también es muy probable.

Se ha descrito que la prevalencia de RGE en niños con asma varía entre el 19.3%-80% (61, 62). Esta variabilidad tan amplia, sólo demuestra que la mayoría de estudios realizados en niños aplican criterios poco definidos, o existe una gran diferencia entre el tamaño muestral, o las exploraciones realizadas para el estudio no son homogéneas. En adultos, se ha visto que, en aquellos casos de asma difícil de tratar, el tratamiento del RGE tampoco ha servido ni para el control del asma, ni para mejorar la función pulmonar (63).

En general, podemos establecer que la asociación entre asma y RGE en niños, existe, pero que requiere de mayores estudios a largo plazo para intentar esclarecer la causalidad entre ambas patologías.

1.5.4.- ASOCIACIÓN CON TOS CRÓNICA

La relación entre el RGE y la tos crónica, o tos crónica inexplicada, se ha estudiado ampliamente, sobre todo en pacientes adultos, habiendo una limitación en cuanto a los estudios realizados en pediatría.

En cuanto a la fisiopatología de la tos y RGE existen diversas hipótesis:

- Reflujo laringo-faríngeo: se conoce como la constelación de síntomas que pueden acompañar al RGE que alcanza la faringe y laringe, tales como

ronquera, carraspeo, disfonía o tos. Se supone que es producido por la inflamación causada por el contacto del ácido y la pepsina con los tejidos laríngeos (64). Los hallazgos laringoscópicos que se pueden ver en estos casos son edema y eritema, pero estos signos no son específicos de este tipo de reflujo. Estudios realizados midiendo el pH a nivel orofaríngeo, no han podido demostrar la asociación entre RGE y este tipo de reflujo (65).

- Microaspiraciones: es considerado uno de los grandes mecanismos que producen tos crónica. La presencia de jugos gástricos que contienen pepsina, ácidos biliares o enzimas pancreáticos en la faringe favorecen esta hipótesis (64,66,67). Se cree que existe un riesgo aumentado de microaspiraciones porque existe una pérdida de sensibilidad en la barrera de protección de los reflejos laríngeos y faríngeos, junto con una descoordinación en la fase orofaríngea de la ingesta (67).
- Reflejo esófago-bronquial: se basa en las innervaciones vagales que comparten el esófago distal y la vía aérea (67). Así veríamos que, estímulos como irritantes ambientales, cambios de temperatura o estímulos mecánicos pueden estimular la laringe/bronquios y que éstos a través del nervio vago dirigirán la señal hacia el núcleo del tracto solitario donde se producirá el reflejo de la tos; pero cualquier reflujo ácido (es decir, con pH < 4) o no ácido (aquellos con pH > 4) en el esófago distal también puede viajar por las mismas fibras y realizar exactamente el mismo estímulo en el núcleo que acabará produciendo el mismo resultado final, tos. Sin embargo, este mecanismo existe en condiciones fisiológicas, por tanto, que sea la razón de la asociación con la tos crónica no se conoce de momento.

Más recientemente, se ha observado que no sólo los reflujos de predominio ácido pueden actuar como favorecedores de la tos crónica, sino que numerosos estudios en

adultos muestran que también los RGE no ácidos pueden actuar como tales (68). Lo mismo se ha visto en pacientes pediátricos, donde en niños con tos crónica inexplicada la presencia de RGE a pesar de la ausencia de síntomas, puede ser un factor etiológico (69), asimismo se ha comprobado que en niños con tos relacionada con RGE hay un incremento tanto de RGE ácido como no ácido (69-72). La presencia de RGE no ácido en los pacientes con tos, puede explicar porqué aquellos pacientes en los que se trata el RGE con tratamiento estándar como los IBP, no mejoran de los síntomas extradigestivos. Sí se ha visto que en aquellos pacientes con tos crónica y que presentan lesiones endoscópicas como la esofagitis erosiva tienen mayor % de tiempo de pH ácido esofágico (69,71). En estos casos, puede que el tratamiento para el RGE sí mejore los síntomas de tos.

En la última guía clínica publicada sobre tos crónica y RGE en niños, se han llegado a realizar unas recomendaciones (73):

- En niños ≤ 14 años con tos crónica y sin patología respiratoria de base, no se recomienda el tratamiento para el ERGE cuando no haya síntomas de tipo digestivo.
- En niños ≤ 14 años con tos crónica y sin patología respiratoria de base, y en caso de síntomas consistentes con ERGE se debe iniciar tratamiento para éste, acorde a las guías clínicas para el mismo.
- En niños ≤ 14 años con tos crónica y sin patología respiratoria de base, y en caso de síntomas consistentes con ERGE, la terapia con IBP no debe ser el único tratamiento frente a la tos crónica.
- En niños con tos crónica y sin patología respiratoria de base, y en caso de síntomas consistentes con ERGE se debe iniciar tratamiento para éste, acorde a las guías clínicas para el mismo, y re-evaluar los síntomas a las 4-8 semanas post inicio de tratamiento.

- En niños con tos crónica y sin patología respiratoria de base, y en caso de que se sospeche que sea el ERGE causante de los síntomas, se recomienda seguir las guías clínicas para un diagnóstico más certero.

2.- DIAGNÓSTICO ACTUAL DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PEDIATRÍA

Como ya se ha mencionado en los apartados anteriores, el diagnóstico de RGE/ERGE es eminentemente clínico, junto con unos signos clínicos de sospecha.

No existe en el momento actual, ninguna exploración complementaria que sea el *gold estándar* para el diagnóstico, aunque sí existen pruebas que se realizan para confirmar o descartar complicaciones del RGE.

2.1.- TRÁNSITO INTESTINAL SUPERIOR

Esta prueba, también conocida como TIS o estudio de contraste realizado con bario, se ha utilizado para la valoración del RGE en pacientes tanto adultos como pediátricos desde los 3 meses hasta los 17 años.

Sin embargo, los estudios recientes muestran que esta prueba tiene muy poca utilidad en el estudio clásico del RGE, y de hecho en pacientes asintomáticos, esta prueba puede detectar hasta RGE hasta en un 50% de los casos, y por tanto no se recomienda en el diagnóstico de estos pacientes (1,45,46).

El TIS actualmente sí tiene unas indicaciones concretas, y se realiza para detectar alteraciones anatómicas que puedan predisponer al ERGE: la presencia de hernia de hiato, estenosis del píloro, acalasia, o incluso una compresión extrínseca. También se ha visto que tiene utilidad para valorar aquellas posibles complicaciones en casos de cirugía anti-reflujo (74).

Para aquellos pacientes con síntomas extradigestivos como disfonía o atragantamientos, también nos puede ayudar para descartar la presencia de una fístula traqueo-esofágica, o de algún divertículo esofágico que pueda originar aspiración.

2.2.- ECOGRAFÍA

La utilidad de la ecografía en el estudio del RGE también se encuentra limitada por la tasa de falsos positivos que pueda tener, al ser una prueba operador dependiente y no haber unos valores pediátricos claramente establecidos, por tanto, en las últimas guías clínicas tampoco se considera como una buena prueba para establecer un diagnóstico de RGE (1,45).

Al comparar los resultados de ecografía vs pH-metría de 24 horas, la sensibilidad de la eco-Doppler realizada 15 minutos tras la ingesta, es de cerca del 95% pero con una especificidad de sólo el 11%, además la frecuencia de RGE detectada por ecografía tampoco se correlaciona con el índice de reflujo marcado por la prueba de pH (75).

La ecografía, igual que el TIS, tiene su papel para detectar hernia de hiato, u otras malformaciones que puedan mostrar los mismos síntomas que el RGE. Por tanto, tiene un papel limitado en cuanto al estudio del RGE, pero puede ser una prueba complementaria útil en cuanto al diagnóstico diferencial.

2.3.- ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Una de las de las principales funciones de la endoscopia en pediatría es para el diagnóstico de la esofagitis erosiva, que se puede definir como aquella esofagitis que produce erosiones o rupturas en la mucosa esofágica. Este el principal hallazgo en el caso del RGE, y se puede clasificar de leve a moderada (de la A-D) (1), o pasar al esófago de Barret o incluso a estenosis esofágica, siendo estos últimos muy poco frecuentes en pediatría. La presencia de esofagitis erosiva en pacientes con síntomas, pero naïve a tratamiento varía del 15-71% (1), y puede ser incluso <10% en aquellos que han recibido tratamiento con IBP (76). Además, los signos endoscópicos que se pueden ver en gradaciones bajas de esofagitis erosivas, se encuentran hasta en un 5-7.5% de los pacientes asintomáticos (76).

Otro hallazgo en la EDA puede ser la esofagitis microscópica, que se define por la presencia de eosinófilos, hiperplasia basal o alargamiento de las papilas, y cuya sensibilidad en caso de aparecer, es del 83-88% (1). Los estudios realizados en adultos y niños, indican que este hallazgo sin la presencia de esofagitis erosiva es insuficiente para el diagnóstico de ERGE.

Finalmente, el principal papel de la EDA en el paciente tanto pediátrico como adulto, es diferenciar los síntomas de RGE de otras patologías, principalmente en la Esofagitis Eosinofílica (EoE), cuyos síntomas digestivos pueden ser indistinguibles del RGE. De hecho, hasta el 32% de los pacientes con sólo síntomas extradigestivos pueden tener esofagitis microscópica, y hasta el 8% de los niños con estos síntomas pueden tener EoE (1,45). Finalmente, la EDA también nos ayudará en caso de sospecha de complicaciones como esófago de Barret o úlceras.

Por estos motivos, dado que en general los hallazgos macroscópicos en la EDA no suelen ser específicos de ERGE, y que no es prueba exenta de riesgos, las últimas guías clínicas ESPGHAN no recomiendan la realización de esta prueba en pacientes pediátricos.

En cuanto a la histología que podemos hallar tras la realización de EDA, la dilatación del espacio intercelular parece ser que indica la presencia de lesión inducida por RGE (77), y aunque es signo de esofagitis, su utilidad clínica todavía es muy limitada (76). En el estudio realizado por Lombardi en pacientes pediátricos con síntomas de RGE, se objetivó que la realización de EDA + histología previo al inicio del tratamiento no tenía concordancia, pues la histología generalmente era peor que los hallazgos macroscópicos (78). Así pues, el principal papel de la histología en el diagnóstico del ERGE no es tal, sino que es el de ayudar a excluir otras patologías.

2.4.- MARCADORES EXTRAESOFÁGICOS

Dentro del estudio del RGE, se ha intentado encontrar otros marcadores biológicos que complementen las exploraciones complementarias en aquellos casos de síntomas de RGE extradigestivos, sobre todo para los casos de patología respiratoria.

Las hipótesis han llevado a buscar marcadores que demuestren que existe RGE que cause daño pulmonar, y para ello se ha visto por ejemplo, que los pacientes con RGE proximal tienen una microbiota determinada en el lavado broncoalveolar, y ello puede contribuir a la presencia de complicaciones como neumonía, o empeorar patología pulmonar subyacente si la hay (79).

2.4.1.- PEPSINA

La pepsina gástrica es una enzima proteolítica que se segrega únicamente en la mucosa gástrica y requiere para ello un ambiente ácido (80), por tanto, se había propuesto que la presencia de esta enzima en el lavado broncoalveolar sería altamente específica de la presencia de microaspiración pulmonar debido a ERGE.

Se han encontrado niveles más elevados de pepsina al analizar el lavado broncoalveolar en pacientes pediátricos con síntomas de tos crónica, a los que se les ha realizado una broncoscopia, y con reflujo proximal, generalmente medido por pH-metría (80-82). Estos hallazgos podrían indicar que la presencia de pepsina en el pulmón, y por tanto de microaspiraciones, puede agravar la patología pulmonar subyacente. Sin embargo, también se ha hallado un porcentaje de pacientes sanos en los que se detecta pepsina en el lavado bronquial, por lo que la sensibilidad de la prueba puede variar entre 55-68% (81,82).

Dado que la realización de una broncoscopia en el paciente pediátrico no deja de ser una prueba invasiva, se han buscado otros métodos para medir la pepsina, y la pepsina salival se mostró como uno de los hallazgos más prometedores. No obstante, al comparar la pepsina salival con otros métodos diagnósticos, ésta muestra una sensibilidad muy baja, del 42%, con una especificidad del 58% (83). Es más, no se ha encontrado ninguna correlación entre la presencia de pepsina salival y los síntomas extradigestivos, los cuestionarios de calidad de vida, la inflamación en la broncoscopia, o los resultados de la endoscopia.

Dados estos hallazgos, de momento, aunque parece que la pepsina en el lavado broncoalveolar podía ser un marcador de RGE proximal, la sensibilidad y la especificidad de la

misma hacen que de momento no se pueda considerar una prueba útil para el estudio del paciente pediátrico con ERGE (1, 45).

2.4.2.- ÍNDICE DE MACRÓFAGOS CARGADOS DE LÍPIDOS

La medición del índice de macrófagos cargados de lípidos, también se ha utilizado con el objetivo de ayudar al diagnóstico en casos de ERGE extradigestivo (67). Este marcador se basa en la hipótesis de que el reflujo que se aspira es fagocitado por los macrófagos alveolares, y por tanto, la presencia de éstos en el lavado broncoalveolar confirmaría el ERGE extradigestivo. Sin embargo, estos macrófagos también están incrementados en otro tipo de patología pulmonar (84).

Los estudios realizados sugieren que este índice de macrófagos y la presencia de RGE medido por pH-metría sigue teniendo un significado incierto, y que la presencia de macrófagos por sí sola no es suficiente para el diagnóstico, puesto que tiene una sensibilidad y especificidad muy bajas (85). Tampoco se ha observado ninguna correlación entre este índice y el número de reflujos ácidos o no ácidos, ni tampoco con aquellos pacientes pediátricos afectados de esofagitis (86). Finalmente, tras realización de Funduplicatura de Nissen, se supone que este índice debería mejorar dado que elimina el RGE y por ello la posibilidad de microaspiración, pero tampoco se han visto diferencias estadísticas (86).

Aunque este índice parece que podría ayudar en el diagnóstico, la guía actual de la ESPGHAN tampoco lo recomienda como exploración complementaria para el estudio del RGE dada su baja especificidad (1, 45).

2.5.-PH-METRÍA O MONITORIZACIÓN DEL PH ESOFÁGICO

La monitorización continua del pH esofágico se inició en el año 1974, pero su gran desarrollo fue en los años 1990, y durante mucho tiempo se consideró como la mejor técnica para el estudio del reflujo fuera del periodo postprandial (87).

Se basa en la detección del ácido gástrico localizado en la luz esofágica, mediante la colocación de un catéter transnasal con un electrodo en el final del mismo, y en la medición de la frecuencia y duración de estos episodios de reflujo ácido.

En pacientes pediátricos con esofagitis, se considera que esta técnica tiene hasta un 93-96% de sensibilidad para detectarla (88). Sin embargo, el índice de reflujo (IR) que se ha utilizado tradicionalmente para el diagnóstico del ERGE, tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 82% (1).

Para la realización de esta técnica, que generalmente es ambulatoria, se precisan una serie de requisitos: de forma habitual se realiza estando el paciente sin tratamiento médico, y el paciente registra los periodos en los que está comiendo, o realiza algún deporte, o está durmiendo. El catéter que suele ser de antimonio, aunque también puede ser de cristal pero de uso mucho menos extendido, lleva uno o dos electrodos de medición de pH, estando uno de ellos siempre localizado intraluminal por encima del EEI, mientras que en caso de llevar dos el otro puede ser intragástrico. La localización del sensor puede ser realizada de diferentes maneras: por fluoroscopia, endoscopia, manometría, etc. El catéter se introduce a través de la nariz y lleva conectada una pequeña grabadora donde se guarda el registro (figura 4). Posteriormente, a las 24 horas se retira el catéter y se descarga el registro en un software dependiendo de la marca del distribuidor.

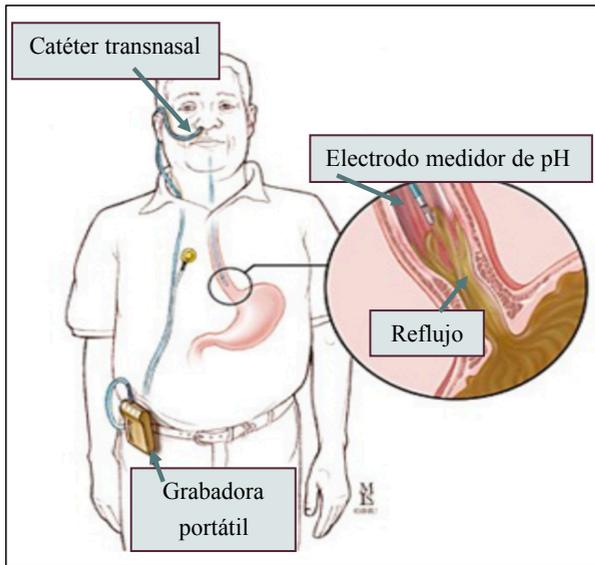


Figura 4: representación gráfica para la realización de un registro de pH-metría (Adaptado de <http://www.paulharris.cl/category/phmetria-esofagica/index.html>)

Los criterios para definir un evento de reflujo han sido tradicionalmente: que el reflujo detectado tenga un $\text{pH} < 4$, que tenga una frecuencia de muestreo de 15/minuto, que el reflujo detectado tenga una duración mínima de 15 segundos que finaliza cuando el pH se recupera por encima de 4, y que el tiempo de latencia entre eventos de reflujo sea de mínimo de 30 segundos (88-90) (Figuras 5, 6).

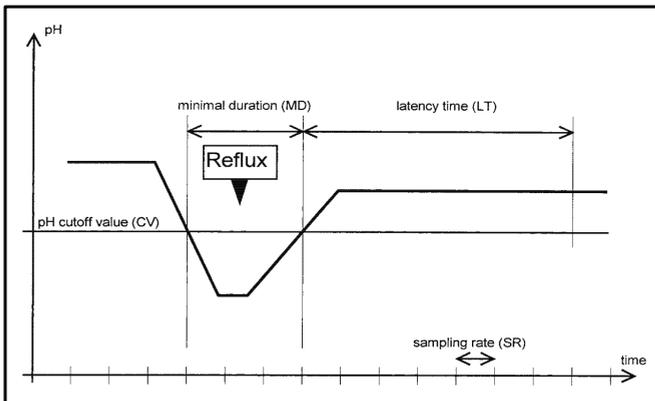


Figura 5: Parámetros utilizados para diagnosticar un evento de reflujo: CV = punto de corte, establecido en $pH < 4$, duración mínima de 15 segundos (MD), tiempo de latencia (LT) que ha de ser mínimo de 30 segundos, si ocurriera un evento de reflujo antes de esos 30 segundos se consideraría que está dentro del anterior periodo de reflujo. (Wenzl TG, *Journal Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2002, 34:519-523)

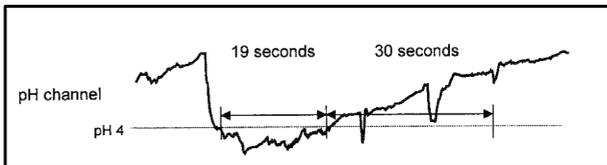


Figura 6: ejemplo de registro de pH-metría (Wenzl TB, *JPGN* 2002; 34:519-523)

2.5.1- INDICACIONES

Hay que tener claro que esta técnica se trata de una prueba invasiva, y que por tanto se ha de saber cuándo solicitarla, así por ejemplo, en caso de adolescentes con síntomas típicos de ERGE no serían buenos candidatos, puesto que el “gold standard” en estos casos sigue siendo una buena anamnesis y exploración física, igual que tampoco lactantes pequeños con regurgitaciones, tampoco en aquellos casos claros de disfagia en pacientes con patología

neurológica, puesto que seguramente no se trata de ERGE sino de otra patología, finalmente en aquellos casos en los que se ha diagnosticado ya una esofagitis al realizar una endoscopia tampoco estaría indicado. Por todo ello, en caso de diagnóstico certero de ERGE, no hay que realizar esta técnica.

Así, el comité de expertos de la NASPGHAN y la ESPGHAN publicó una serie de indicaciones para la realización de esta técnica, que seguían las recomendaciones del adulto (88,1):

- Pacientes con síntomas considerados como atípicos, con el objetivo de encontrar un posible RGE oculto;
- Pacientes que no responden a tratamiento médico convencional;
- Valoración de respuesta a tratamiento médico, o tras realización de cirugía para monitorizar acidez intraluminal;
- En ciertos pacientes seleccionados previo a la realización de funduplicatura;
- Correlacionar síntomas persistentes con eventos de RGE;
- La pH-metría puede ser también útil en aquellos casos pacientes con EoE, para valorar el rol del ácido en la patología.

2.5.2.- PARÁMETROS A ANALIZAR

En el año 1992, la ESPGHAN publicó un protocolo estandarizado para la correcta realización y lectura de una pH-metría, indicando una serie de parámetros obligatorios a la hora de decidir si existe RGE patológico (89):

- Analizar el pH de toda la grabación, a ser posible las 24 horas;
- Porcentaje de tiempo con $\text{pH} < 4$, o lo que es lo mismo el Índice de Reflujo (IR), que será el parámetro más utilizado posteriormente para la valoración

de RGE. Se considera anómalo cuando el $IR > 7$, normal cuando es < 3 , e indeterminado entre 3-7;

- Cuantificar el número de episodios de reflujo a lo largo de todo el registro, ver cuántos de ellos tienen una duración superior de 5 minutos y anotar la duración del episodio más largo;
- Valorar el tiempo y la duración de los episodios en todo el periodo incluyendo el tiempo que el paciente se encuentra despierto o durmiendo, también hay que registrar y valorar los reflujos en el periodo de ayuno, postprandial y la postura corporal: tumbado o de pie;
- Área debajo de $pH < 4$: este parámetro valora la exposición al ácido;
- Episodios en que $pH > 7.5$;
- Índice oscilatorio que es el porcentaje de tiempo en que el pH oscila entre 4.25-3.75.

Para valorar si una pH-metría es normal o patológica, el parámetro más utilizado es el IR, pero inicialmente se desarrollaron dos puntuaciones que se conocen como el score de Boix-Ochoa y el valor DeMeester.

La puntuación DeMeester se publicó por primera vez en 1974 (91), los estudios se realizaron en pacientes adultos, sanos y enfermos con RGE y se definieron 6 parámetros. Para cada parámetro se definió qué valor era patológico: cuando se desviaba en más de 2 desviaciones estándar de la media del grupo control. Así, el 95% de la población asintomática estaría dentro de los valores normales.

Los parámetros que definen la puntuación DeMeester son los siguientes (91):

Número total de episodios de reflujo	< 50
Periodo total con pH<4	<4.2%
Número episodios de reflujo ≥ 5 minutos	≤ 3
Episodio de reflujo más largo	<9.2 minutos
Periodo posición de bipedestación	<6.3%
Periodo posición en supino	<1.2%

En los años 80, se publicó la puntuación Boix-Ochoa (92), cuyos estudios se realizaron en pacientes pediátricos sanos, aunque sólo con 20 niños, y se compararon los resultados de la pH-metría con otros 3 grupos: pacientes postquirúrgicos, pacientes con síntomas de RGE y pacientes al finalizar tratamiento médico. Con todo ello, obtuvieron unos valores medios ± 1 DE, y añadieron 1 parámetro extra a la puntuación DeMeester que era importante en la población pediátrica y que es el periodo de tiempo en posición prono. Esta posición parece influir en el porcentaje del tiempo total, reflujo > 5 minutos y duración del reflujo más largo.

Así, los parámetros y valores de normalidad para la puntuación Boix-Ochoa en niños y adultos son los siguientes (92):

Registro pH-metría	Niños	Adultos
Número total de episodios	10.6±8.2	20.6±14.8
Periodo total con pH<4	1.86±1.60	1.5±1.4
Número episodios ≥ 5 minutos	1.73±2.05	0.6±1.3
Episodio más largo	8.07±7.19	3.9±2.7
Periodo posición de bipedestación (%)	0.8±1.3	2.3±2
Periodo posición en supino (%)	1.59±2.9	0.3±0.5
Periodo posición en prono (%)	3.28±3.5	±

Cualquiera de las dos puntuaciones son aplicables para la valoración de una pH-metría, pero mientras hay numerosos estudios realizados con la valoración DeMeester, la validación de datos con la puntuación Boix-Ochoa se realizó sólo con 20 pacientes asintomáticos, con lo que realmente y esa será una de las mayores limitaciones, no se puede concluir que existan unos valores de normalidad definidos para la población pediátrica.

2.5.3- LIMITACIONES

Como ya se ha visto anteriormente, esta técnica no está exenta de limitaciones o inconvenientes:

- Es difícil distinguir entre pacientes con RGE o ERGE, dado que no existe una técnica que sea definitiva para el diagnóstico certero. Como la pH-

metría no se puede comparar con un “gold standard”, no se puede saber su efectividad.

- No existen valores de normalidad establecidos en la edad pediátrica (1, 88,89). La realización de esta técnica invasiva en pacientes pediátricos sanos no es éticamente correcta, y por tanto, los valores que se utilizan para determinar si la prueba está alterada o no, se basan en pacientes con patología, y en resultados de adultos.
- En pacientes pediátricos, sobre todo en lactantes y primera infancia, existe el RGE no ácido con alta probabilidad, y esta técnica no permite medir los episodios de reflujo con $\text{pH}>4$.
- A pesar de que una de las indicaciones es correlacionar el evento de reflujo con los síntomas, ésta es una tarea que han de realizar los padres, y se ha visto que en muy pocas ocasiones esta correlación es correcta (1).
- La pH-metría no permite medir el alcance proximal del reflujo por lo que tampoco permite la relación del evento con los síntomas extradigestivos (1).
- Finalmente una de las limitaciones de esta técnica y que es inherente a la misma son las molestias que produce a los pacientes llevar durante 24 horas un catéter a través de la nariz, y que en muchas ocasiones limita las actividades diarias, también el catéter puede cambiar la posición en caso de no estar bien fijado, puede limitar la ingesta de alimentos durante el día de la prueba, etc., lo que puede ocasionar que la grabación de las 24 horas no refleje un día normal para el paciente, y llevarnos a una infraestimación de los eventos de reflujo.

Debido a estas limitaciones, actualmente, no se considera una buena técnica para detectar RGE/ERGE en el paciente pediátrico, quedando reservada para las indicaciones previamente expuestas y teniendo su lugar en el paciente más mayor o adolescente con síntomas típico de RGE ácido.

2.5.4- PRESENTE Y FUTURO DE LA PH-METRIA

De toda la información que se ha comentado en los apartados anteriores, se podría decir que la pH-metría es una técnica sin futuro y sin utilidad; pero no es así en absoluto.

En el año 2003, se empezó a utilizar un sistema de monitorización de pH que no precisaba la colocación del catéter sino que es un dispositivo que se adhiere a la mucosa esofágica y permite realizar al paciente sus actividades diarias sin las molestias generalmente localizadas en nariz y garganta, del dispositivo previo (93). Esta nueva prueba desarrollada por la empresa Medtronic® se denomina cápsula pH Bravo (Figura 7) y funciona con metodología inalámbrica.

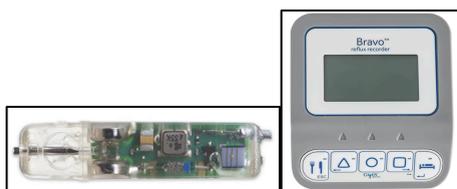


Figura 7: Cápsula y grabadora pH Bravo® (imagen obtenida de <https://www.medtronic.com/covidien/en-us/products/reflux-testing/bravo-reflux-testing-system.html>)

Los estudios realizados con esta nueva técnica, que no deja de tener las otras limitaciones al registrar sólo pH esofágico, muestran que los pacientes pediátricos tienen una mayor tolerabilidad a la misma, en términos de apetito, actividad y satisfacción (94), e incluso permite la grabación de hasta 48 horas seguidas, cosa que la pH-metría convencional con catéter no permite. Este último hecho todavía sigue siendo controvertido, puesto que hay estudios en los que no se objetivan diferencias estadísticas entre los índices de reflujo entre 1 o 2 días (95), pero

en otros existe una mayor tasa de detección de eventos de RGE de hasta casi el 10% (96,97). Respecto las complicaciones observadas con esta técnica, no son muy elevadas, el 85% de los pacientes no tienen problemas, pero los más frecuentes se pueden resumir en caída precoz de la cápsula de la pared esofágica, lo que impide el registro completo (figura 8) de 24-48 horas, o lesiones esofágicas tras desanclarse la cápsula (97).

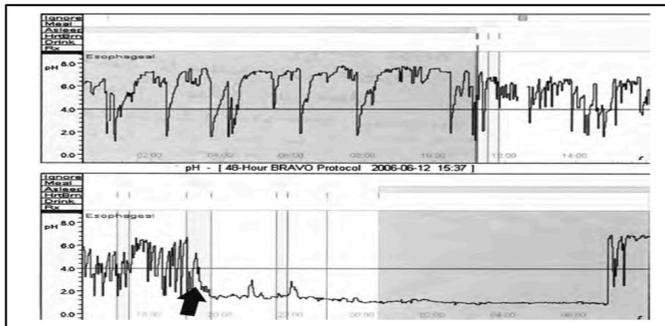


Figura 8: Se puede objetivar en la primera imagen un registro normal de pH-metría obtenido con la cápsula Bravo®, en la segunda imagen hay una pérdida del registro de forma precoz, que es la complicación más frecuente en este tipo de técnica (Cabrera J, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011; 53(4): 404-408).

A pesar de los buenos resultados, la pH-metría en la actualidad sigue siendo una técnica recomendada para el estudio de la acidez en casos de RGE o de esofagitis, pero no es la técnica indicada de entrada para el diagnóstico del ERGE.

2.6.- IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA MULTICANAL CON MEDICIÓN DE PH

2.6.1.- INTRODUCCIÓN

La impedanciometría esofágica fue desarrollada en el año 1991 por Silny (98), y los primeros catéteres disponibles para uso en pediatría fueron en el 2002. La impedancia eléctrica se define como el cociente de voltaje y corriente eléctrica. Al poner múltiples electrodos en un

catéter esofágico, se mide la impedancia/resistencia entre dos electrodos contiguos (99) (Figura 9).

La técnica se basa en que la impedancia es inversamente proporcional a la concentración iónica del contenido luminal. Así, lo que veremos es que, en caso del aire con poca concentración iónica, la impedancia será alta, pero cuando la diferencia entre los electrodos contenga elevada carga iónica (reflujo de comida) habrá una bajada en la impedancia (100). La adición de un sensor de pH en el catéter, además nos permite diferenciar entre el RGE ácido y no ácido (101). El hecho de que los anillos sean consecutivos nos permite definir la dirección del bolo, es decir si es anterógrado, en cuyo caso sería una deglución, o retrógrado en el que hablaríamos de reflujo.

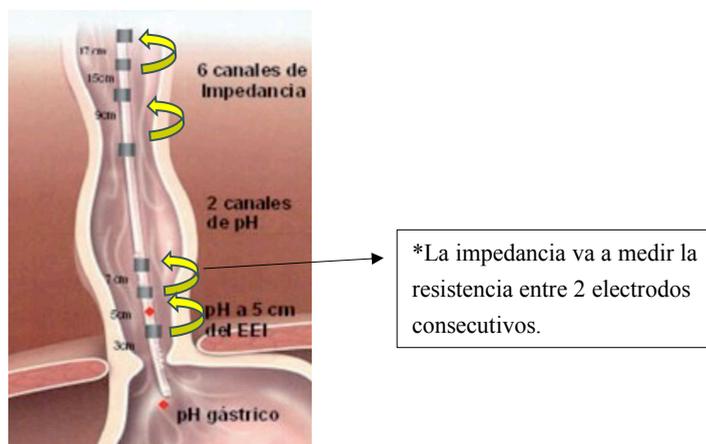


Figura 9 (Adaptado de Tolín MM, *An Pediatr Cont.* 2013;11(2): 110-6): En esta imagen se objetivan los 6 electrodos + 2 electrodos de medición de pH uno gástrico y otro esofágico.

Esta técnica se puede realizar en cualquier grupo de edad incluyendo prematuros (102). Existen 3 casas comerciales, y la técnica se puede realizar tanto ambulatoria como de forma estacionaria. Actualmente los softwares más utilizados son de las casas Sandhill (BioView analysis), MMS (Ohmega software) y Vizion (Vizion software).

Los catéteres pueden ser diferentes, pero generalmente van a tener 6 canales de impedancia + 1 sensor de pH, éste último puede ser de antimonio, el más utilizado, o de cristal.

La distancia entre electrodos en lactantes debe ser de 1.5 cm, mientras que en el catéter pediátrico y del adulto, esta distancia se sitúa en 2 cm (102,103).

Como hemos visto, la gran cantidad de electrodos y su posición a lo largo del esófago, nos va a permitir conocer el alcance proximal del reflujo (Figura 10), lo cual nos puede ayudar para intentar correlacionar la presencia de RGE con los síntomas extraesofágicos, sobre todo los respiratorios.

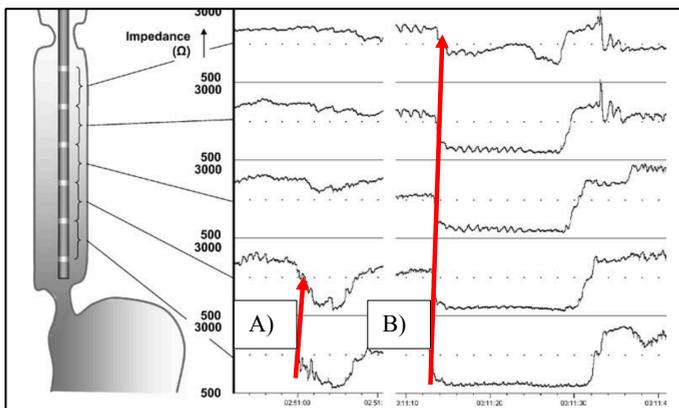


Figura 10: En el apartado A) patrón de reflujo que alcanza sólo los dos últimos electrodos (flecha en rojo); mientras que en el apartado B) patrón de reflujo que abarca todos los electrodos, por tanto, se trata de un reflujo proximal completo (Adaptado de Van Wijk, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 2-12).

Por todo ello, ya se puede intuir que la realización de una pH-impedanciometría, nos va a aportar mucha más información sobre el RGE y sus características que la pH-metría por sí sola (Tabla 7).

Parámetro	pH-metría	pH-Impedanciometría
RGE ácido	Sí	Sí
RGE no ácido	No	Sí
Reflujo gas	No	Sí
Alcance del reflujo	1 o 2 niveles	6 niveles
Aclaramiento ácido	Sí	Sí
Aclaramiento del bolo	No	Sí

Tabla 7: Comparación de parámetros medidos por la técnica de pH-metría versus pH-impedanciometría.

2.6.2.- INDICACIONES

En la última guía clínica sobre RGE, la ESPGHAN realizó una serie de recomendaciones con las indicaciones para la pH-impedanciometría (1):

- Medir la eficacia de la medicación antiácida: es decir, para aquellos pacientes que están tomando IBP, u otro antiácido, pero no mejoran de los síntomas.
- Diferenciar entre los tipos de RGE, esto es el no erosivo, la hipersensibilidad esofágica y la náusea funcional: esto se ha descrito claramente en adultos, pero en niños hay pocos estudios y esta recomendación sigue siendo dudosa, dado que los pacientes pediátricos muchas veces no pueden explicar los síntomas por sí mismos y dependen del familiar.
- Correlacionar síntomas con ERGE ácido y no ácido: sobre todo para el periodo postprandial con el objetivo de determinar la presencia de reflujo alcalino.

- Establecer el papel del RGE ácido y no ácido en la etiología de la esofagitis y otros signos y síntomas sugestivos de ERGE: la correlación de los síntomas en el periodo lactante o preescolar, tales como llanto, irritabilidad, o otros trastornos del comportamiento con la ingesta, con la presencia de eventos de reflujo se muestra como una de las grandes indicaciones de la pH-impedanciometría. Al poder medir también el pH, nos puede orientar en el papel de la acidez o no en casos de esofagitis.

Aunque estas son las indicaciones principales acorde a las últimas guías publicadas en pediatría, otras sociedades como la británica, sugieren que también se puede realizar pH-impedanciometría en los siguientes casos (103):

- Neumonías aspirativas de repetición
- Apneas inexplicadas
- Equivalentes convulsivos de origen no epiléptico
- Inflamación de vías respiratorias altas inexplicadas
- Erosión dental asociada a patología neurológica
- Otitis media de repetición
- Necesidad de funduplicatura

2.6.3.- LIMITACIONES

- No está disponible en todos los centros debido a su elevado coste económico, de hecho, el precio del catéter de impedanciometría es casi 4 el valor de un catéter de pH-metría.

- Los valores de referencia para la población pediátrica siguen sin estar establecidos, dado que igual que sucede con la pH-metría no es ético realizar esta técnica de carácter invasivo a niños sanos.

- El análisis exhaustivo de una impedanciometría consume mucho tiempo, una media que oscila entre 30 minutos-4 horas, por lo que debería realizarse sólo en centros que acumulen mayor número de pacientes, para que las diferencias intra- e interobservador se minimicen al máximo posible.
- A pesar de que una de las indicaciones principales es intentar correlacionar la presencia de síntomas con el RGE, muchas veces esta relación fracasa dado que los síntomas los indican los padres, al igual que pasaba con la pH-metría, por lo que puede ser que haya síntomas que queden infra o supravalorados.
- No hay estudios realizados en población pediátrica que muestren claramente que la realización de una pH-impedanciometría tenga influencia sobre los resultados clínicos.
- En pacientes que tengan alteración en la motilidad esofágica o una esofagitis severa, la impedanciometría puede infravalorar la presencia de eventos de RGE, dado que la línea basal de impedancia puede ser más baja, y por tanto detectar menos eventos de RGE.
- Finalmente, igual que el catéter de pH-metría, el hecho de tener que llevar un catéter durante 24 horas para el paciente pediátrico, puede limitar las actividades diarias, cambiar la alimentación durante el día de la realización de la técnica, etc.

2.6.4.- METODOLOGÍA

La metodología y realización de una impedanciometría se explicará con detalle en el apartado de Métodos.

2.6.5.- INTERPRETACIÓN

La pH-impedanciometría también tiene un protocolo de revisión, y existen varios parámetros que van a definir si el resultado de la técnica es normal o no. Aunque no existen

valores de normalidad en población pediátrica sana, siguiendo el protocolo publicado por la ESPGHAN en el 2012 (102), el EURO-PIG define como anormal aquella prueba en la que se demuestra un índice de síntomas $\geq 50\%$, o un número excesivo de eventos de reflujo contabilizado en 24 horas, que será > 70 episodios para pacientes ≥ 1 año de vida, y > 100 episodios para lactantes < 1 año.

Los parámetros que debe incluir un informe de pH-impedanciometría son:

a) Composición y contenido del reflujo: se define reflujo como la variación de al menos el 50% en la línea basal en al menos 2 electrodos consecutivos. El final del evento de reflujo se define como la recuperación de la línea basal al menos un 50%.

- I. Reflujo líquido: el contenido líquido se ve como una bajada desde la línea basal.
 - i. Reflujo ácido: con un pH < 4 (Figura 11)
 - ii. Reflujo no ácido pH ≥ 4
 1. Débilmente ácido: con un pH entre 4-7 (Figura 12)
 2. Débilmente alcalino con un pH ≥ 7
- II. Reflujo gaseoso (Figura 13): se verá como una subida de > 3000 Ohm desde la línea de base.
- III. Reflujo mixto: es una combinación de los dos previos.

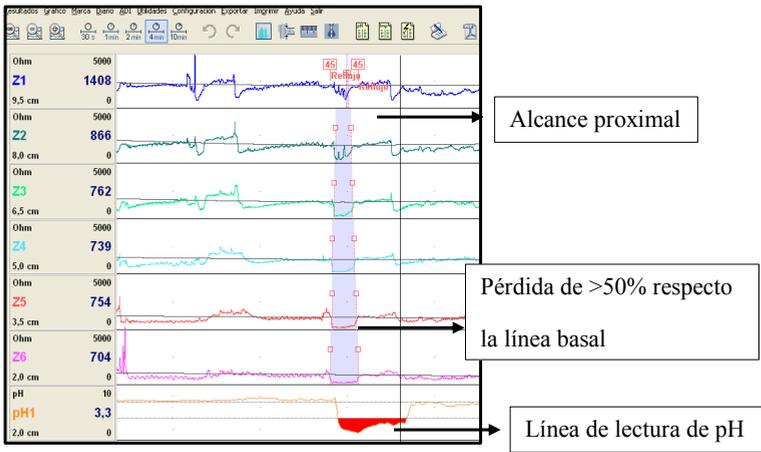


Figura 11: Ejemplo de Reflujo Líquido (caída en la línea basal de impedanciometría) de características ácidas (pH de 3.3)

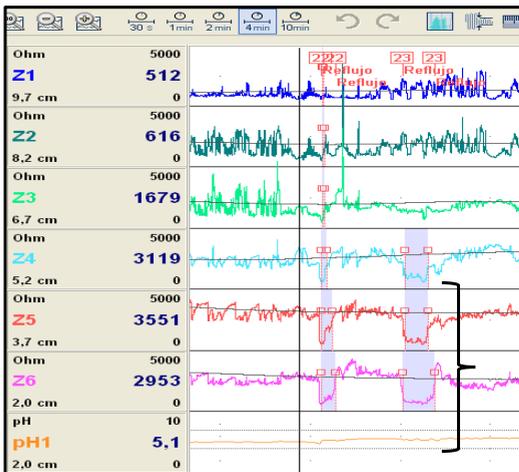


Figura 12: Ejemplo de reflujo líquido (caída de la línea basal) de características débilmente ácido (pH 5.1)

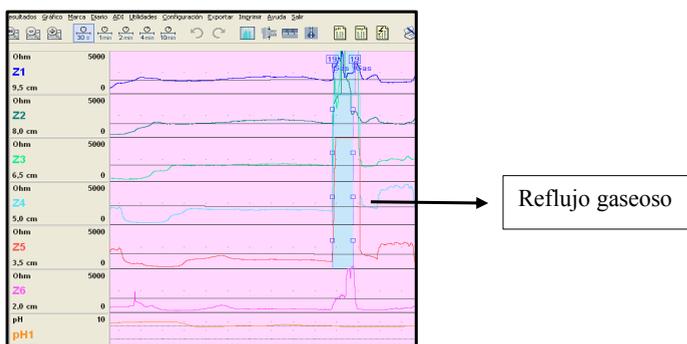


Figura 13: Evento de reflujo de contenido gaseoso, se objetiva un aumento en la línea basal de impedanciometría de > 3000 Ohm.

- b) Extensión o alcance proximal (figura 11): la impedanciometría nos permite medir hasta dónde alcanza el evento de reflujo gracias a los múltiples canales que tiene. Así un reflujo distal será aquel que alcance los 2 últimos canales, pero un reflujo proximal alcanzará el electrodo más proximal, y que se corresponderá con el canal denominado Z1.
- c) Tiempo medio de aclaramiento de bolo: tiempo que necesita el bolo para ser eliminado del esófago.
- d) Índice de exposición del bolo: porcentaje de tiempo en el que el bolo está presente en el esófago.
- e) Tiempo medio de aclaramiento ácido: tiempo que necesita el ácido para ser eliminado del esófago.
- f) Asociación con los síntomas:
 - I. Índice de síntomas (SI): se considera patológico un $SI \geq 50\%$. El SI mide el porcentaje de síntomas asociados a evento de reflujo dividido por el número total de síntomas. Es importante, tener en cuenta que en aquellos registros en los que el paciente detecta pocos síntomas o existe un gran número de RGE este parámetro puede dar origen a falsos positivos. Este parámetro, tiene alta sensibilidad, pero muy poca especificidad (102).

- II. Índice de sensibilidad de síntomas (SSI): se considera alterado una cifra $> 10\%$. Se define como el porcentaje de reflujos asociados a síntomas dividido por el número total de eventos de reflujo. Así, en aquellos registros en que haya numerosos síntomas o pocos eventos de RGE, este resultado también nos podrá dar falsos positivos.
 - III. Probabilidad de asociación de síntomas (SAP): se considera como el mejor parámetro para medir la asociación entre RGE y síntomas, dado que es el que menos influenciado se encuentra por el número total de RGE y síntomas. Para su cálculo, se subdivide el registro de 24h en periodos de 2 minutos y se realiza una tabla de contingencia, para después realizar un cálculo estadístico con el test de Fisher. Se considera patológica una cifra $\geq 95\%$.
- g) Parámetros asociados con el pH: el sensor de pH nos aportará datos muy similares a la pH-metría clásica, pudiendo conocer el % tiempo $\text{pH} < 4$, medición de número total de reflujos ácidos, número de reflujos más duraderos de 5 minutos, o el tiempo del episodio de reflujo más largo, así como el pH más bajo alcanzado.

2.6.6.- PRESENTE Y FUTURO DE LA IMPEDANCIOMETRÍA EN PEDIATRÍA

Desde la aparición de la pH-impedanciometría multicanal, la pH-metría parece que queda relegada a un segundo plano, y la impedanciometría se presenta como la prueba definitiva o “gold standard” para el estudio del RGE tanto en población adulta como en pediatría, y aunque es una técnica superior en cuanto al aporte de información de las características del reflujo, todavía existen limitaciones que impiden que sea la técnica definitiva, y por ello se considera que la realización de la pH-impedanciometría como única prueba para el estudio del RGE en pediatría no es suficiente todavía (1). Ciertos factores, como el elevado coste y el tiempo de lectura o de corrección de la técnica, todavía favorecen el uso de la pH-metría.

Tampoco hay que olvidar que sigue presentando algunos errores similares a la pH-metría: como que se sigue colocando un catéter no fisiológico en la nariz (104), y ello en pediatría sigue siendo un factor muy limitante, no puede diferenciar el vómito de la regurgitación sin esfuerzo, no permite establecer la relación de causa y efecto entre eventos de reflujo y síntomas como tos, así como tampoco detecta una posible aspiración intratraqueal.

Otra pregunta que nos deberíamos hacer con la pH-impedanciometría es: ¿mejora el diagnóstico con un registro de 48 horas en vez de 24 horas como es el actual? Es lógico pensar que igual que pasa con la pH-metría, a mayor tiempo de registro mejor rendimiento de la técnica, en el caso de la impedanciometría se ha visto que prolongar el periodo de estudio nos permitiría encontrar una mayor asociación con los síntomas, en algunos casos puede incrementar el diagnóstico hasta en un 18.5% (105). Si bien supone una molestia evidente para el paciente y actualmente, no existe suficiente evidencia para indicar la prolongación del estudio.

Como reflexión final, la pH-impedanciometría se muestra como una de las técnicas más eficaces para el estudio del RGE en pediatría, principalmente por las características del mismo en edades tempranas - reflujo más alcalino, alcance proximal, etc.- y como veremos a continuación, la impedanciometría se ha hecho un hueco en los algoritmos diagnósticos y ha desplazado a la pH-metría, pero todavía queda mucho camino para mejorar el rendimiento de esta técnica, así como muchas dudas que no pueden ser resueltas por el momento.

2.7.- ALGORITMO DIAGNÓSTICO LACTANTES

Con toda la información previa, la ESPGHAN/NASPGHAN publicó en su última guía clínica (1), el algoritmo indicado para el diagnóstico de RGE y su manejo en el lactante (Figura 14). Como vemos, al final del algoritmo se encuentra la opción de realizar exploraciones complementarias, pero previamente ya se ha pasado por otro tipo de tratamiento como el cambio de fórmula alimentaria o incluso valorar IBP. Dado que en el paciente lactante, los síntomas de RGE o de APLV son muy similares, e incluyen irritabilidad, rechazo de tomas, regurgitaciones, y como la frecuencia de intolerancia alimentaria es mayor que en el caso del RGE, parece lógico indicar la retirada de la proteína de leche de vaca, bien a la madre en caso de lactancia materna o bien probar con una fórmula hidrolizada.

En cambio, la guía NICE británica (46), en su algoritmo de diagnóstico del lactante incluye la opción de considerar realizar impedanciometría (Figura 15) en aquellos pacientes en los que la dieta libre de proteína de vaca no funciona o aquellos sin antecedentes de interés. Por tanto, son dos abordajes muy similares pero parece que la técnica de impedanciometría adquiere mayor papel en la guía NICE, o al menos se introduce antes que en las guías ESPGHAN.

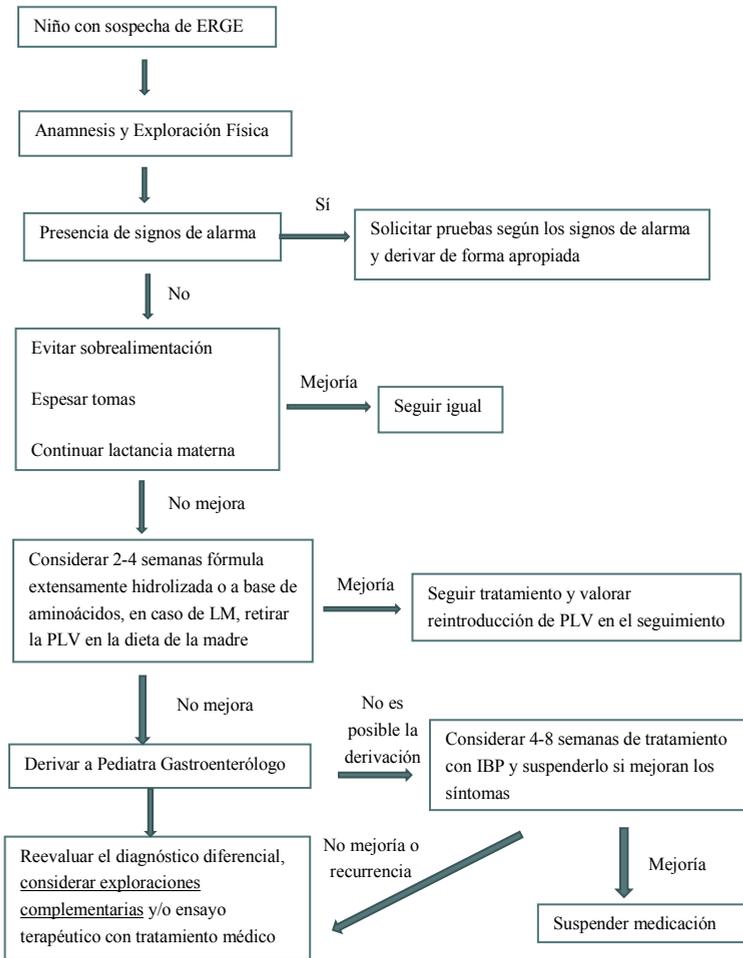


Figura 14: Algoritmo de manejo del lactante con síntomas de Reflujo según la guía clínica ESPGHAN (Adaptado de Rosen R, JPGN, 2018. 516–554).

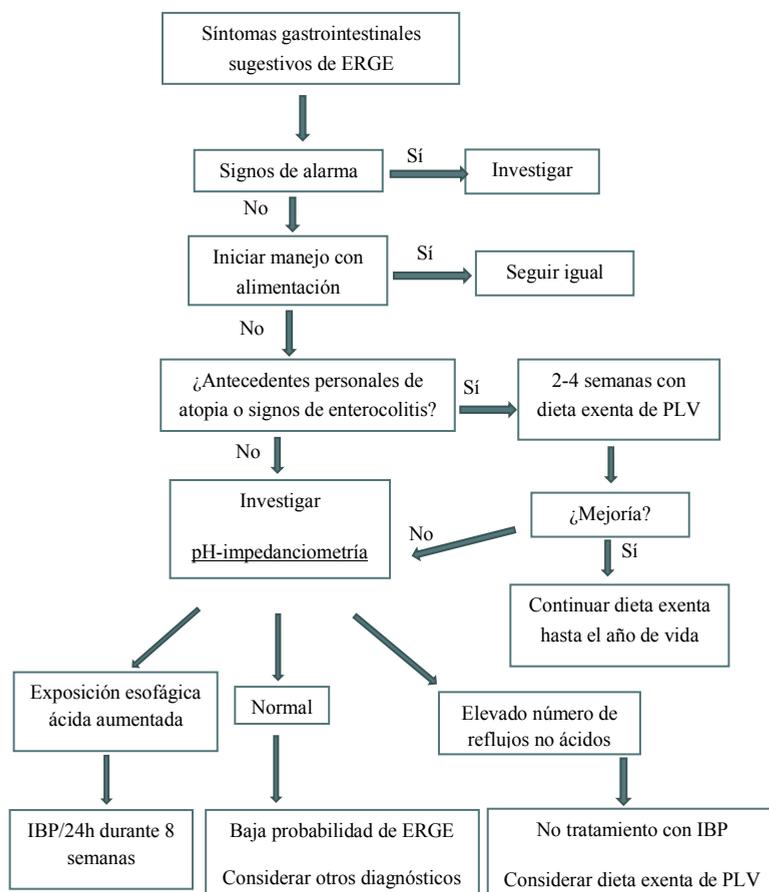


Figura 15: Algoritmo de manejo del RGE en el lactante según la Guía NICE (Adaptado de Rybak A, *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1671).

ERGE : enfermedad por reflujo gastroesofágico, IBP: inhibidores de la bomba de protones, PLV: proteína de leche de vaca

2.8.- ALGORITMO DIAGNÓSTICO NIÑOS Y ADOLESCENTES

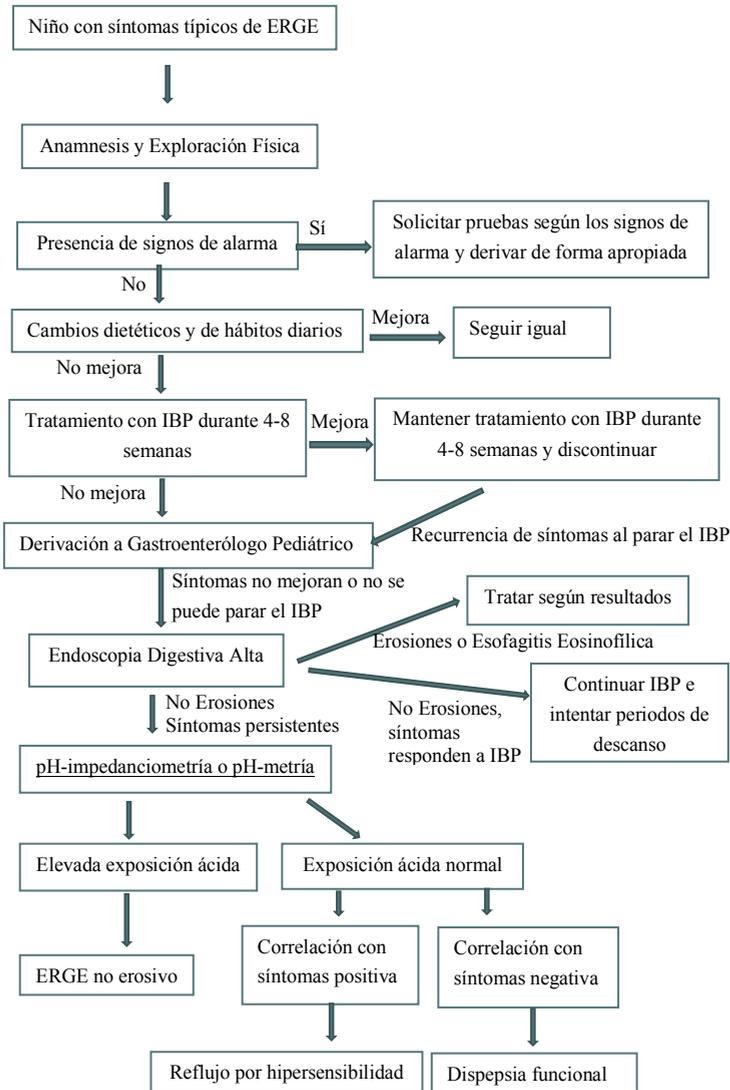


Figura 16: Algoritmo de manejo del niño mayor y adolescente con síntomas de Reflujo acorde a las guías ESPGHAN (Adaptado de Rosen R, JPGN, 2018. 516–554).

Mientras que en el algoritmo de manejo del lactante con síntomas de RGE, se inicia casi siempre con cambios dietéticos, dado que los síntomas con la APLV son muy similares, el tratamiento del niño mayor y/o adolescente es muy diferente. Inicialmente se probaría tratamiento con IBP, al igual que en el paciente adulto, y en caso de no mejora se realizaría una endoscopia digestiva con el fin de diagnosticar otras patologías diferentes del ERGE. En caso de no encontrar erosiones se realizaría la pH-impedanciometría con el objetivo de poder diferenciar entre ERGE no erosivo, que son aquellos pacientes con síntomas de RGE pero sin evidencia de afectación en la endoscopia y en los que se demuestra acidez esofágica que puede o no ser la que provoca los síntomas, la náusea funcional que se define por la presencia de síntomas esofágicos pero sin evidencia de afectación en la endoscopia ni demostración de acidez en la monitorización de pH, así como tampoco hay evidencia que los síntomas sean producidos por eventos de reflujo, y la hipersensibilidad esofágica, en la que los pacientes tienen síntomas esofágicos, pero no hay evidencia de afectación en la endoscopia ni hay acidez, pero sí se puede correlacionar los eventos de reflujo con los síntomas, todos ellos son diagnósticos funcionales. El algoritmo de la guía NICE en adolescentes es prácticamente similar al de la ESPGHAN, e indica iniciar la investigación tras fracaso de tratamiento inicial (46).

OBJETIVOS

“Ve tan lejos como puedas ver; cuando llegues allí, serás capaz de mirar más lejos”

J.P. Morgan

3.- OBJETIVOS

3.1.- OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de estudio es el de validar la realización de la impedanciometría en el diagnóstico de reflujo gastroesofágico en pacientes con sintomatología respiratoria y/o digestiva.

3.2.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Valorar la seguridad de la técnica en pacientes en edad pediátrica.
- Buscar la posible causalidad del RGE en pacientes con patología pulmonar.
- Comprobar la implicación del RGE en pacientes con patología ORL como laringitis de repetición y/o laringomalacia.
- Valorar el beneficio de la realización de la impedanciometría frente al resto de exploraciones complementarias que se realizan a los pacientes en el estudio del RGE.
- Valorar la habilidad de la impedanciometría para dirigir el tratamiento posterior de los pacientes a los que se les realiza la técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

“El método apropiado para obtener conocimiento sobre las propiedades de las cosas es deducirlas en experimentos”

Isaac Newton

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

4.1.1.- COMITÉ ÉTICO

En el presente estudio se respetaron los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica. El estudio fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Ético del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y el HUiP La Fe de Valencia el 8 Julio de 2016 con código 2016/0598.

4.1.2.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado (CI) se presentaba a los pacientes y sus familias previo a la realización de la técnica, detallando la naturaleza de la misma, las implicaciones para el paciente si aceptaba a participar, así como los potenciales riesgos asociados. El CI comprendía la aceptación de participación en el estudio. Constaba con claridad la facultad de los participantes de revocar ese consentimiento en cualquier momento sin perjuicio de su atención sanitaria y sin obligación de declarar las causas de revocación. Se ofrecida el tiempo que deseaban para valorar la información y consultar todo aquello que precisaba de aclaración para tomar la decisión de realizarse la técnica o no. El CI por escrito constaba de la firma y fecha del participante, sólo en aquellos casos donde el paciente tenía más de 12 años, junto con la firma y fecha de sus familiares en todos los casos, y el medico responsable del estudio. Todos los pacientes firmaron el correspondiente CI previamente a su inclusión en el estudio.

4.1.3.- PROTECCIÓN DE DATOS

Se adoptaron las medidas necesarias para el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Los datos que se han incluido en el estudio eran identificados mediante un código pseudoanonimizado. La investigadora es la única persona que podía conocer el origen de los datos recogidos y asociarlos al paciente. La investigadora principal tomó las medidas oportunas, al procesar y tratar los datos, para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

4.2.- IMPEDANCIOMETRÍA: REALIZACIÓN

Aquellos pacientes que se iban a someter a la realización de la impedanciometría, a sus padres o tutores legales, se les explicaba la realización de la técnica, los objetivos y resultados que se podían esperar en la misma, junto con la firma del consentimiento informado (Anexo I-II).

El día de la prueba, el paciente acudía a la consulta externa de Gastroenterología Infantil, sita en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe, en ayunas de 8 horas (aproximadamente) y se procede a la colocación del catéter de la manera que se expone a continuación. Todos los pacientes debían suspender medicación oral, mínimo 72 horas antes, en caso de utilizar IBP previo a la realización de la técnica.

4.2.1.- PREPARACIÓN DEL CATÉTER

El catéter utilizado fue pediátrico en todos los casos (MMS, 6.4 french, The Netherlands, Figura 17), con 1.5 cm de espacio entre los canales de impedancia y un sensor de pH de antimonio localizado de forma central en el canal más distal. La sonda fue calibrada previamente utilizando

las soluciones a pH 4.0 y 7.0 según las instrucciones del proveedor (Figuras 18-19). El calibrado se realiza de forma semiautomática con el software del proveedor.



Figura 17: Ejemplo de catéter de impedanciometría utilizado para el estudio.

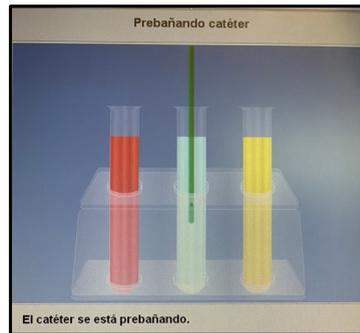
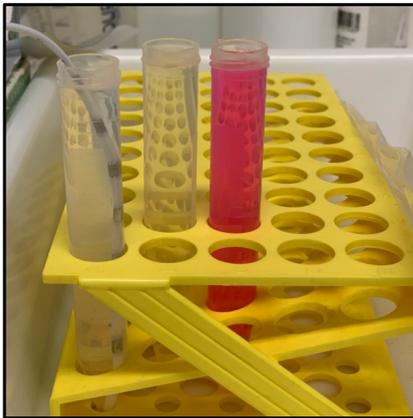


Figura 18 y Figura 19: Calibrado del catéter. La sonda se sumerge en el líquido con pH 4.0, posteriormente se sumerge en agua y en pH 7.0 para calibrar los valores. En la figura 19, imagen obtenida del software durante el calibrado.

4.2.2.- LOCALIZACIÓN DEL CATÉTER

Tras calibrado de la sonda, el catéter se introduce transnasal del paciente hasta esófago, quedando su posición final 2cm por encima del EEL.

La persona encargada de introducir la sonda siempre ha sido la misma, enfermería del Servicio de Medicina Digestiva Infantil HULAFE, al igual que la supervisión de la colocación de la misma. Para indicar los cm a los que se ha de introducir la sonda, en este caso nos hemos basado en los siguientes datos:

- Pacientes lactantes <1 año: Fórmula de Ströbel = $0.252 * \text{altura (en cm)} + 5$.
- Pacientes > 1 año: localización acorde a las cifras del software, estando con pH esofágico > 4, y los valores de impedanciometría en reposo > 1500 Ohms en todos los canales (z1-z6)
- Comprobación en todos los casos con radiografía de tórax posterior a la colocación del catéter (supervisado en este caso siempre por el investigador). (Figura 20).



Figura 20: Ejemplo de cómo quedaría posicionado el catéter de impedanciometría en esófago, para el registro de 24 horas.

4.2.3.- INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE

Dado que todas las impedanciometrías se han realizado de forma ambulatoria, tras comprobar que la sonda está correctamente situada, se le explica al paciente cómo rellenar el registro de síntomas (Anexo III), tras lo que el paciente se va al domicilio y a las 24 horas vuelve a la consulta para retirar el catéter.

En todo momento se le insiste al paciente para que realice una vida lo más similar a la realidad, con sus actividades cotidianas y anote cualquier alteración en la hoja de registro. Los pacientes tienen que realizar su dieta habitual. Los padres del paciente anotan si el paciente está en decúbito, o supino, las horas que duerme, y todas las comidas que hacen, de la misma manera anotan si el paciente tiene algún síntoma durante la prueba (tos, eructos, dolor torácico, etc.) y la hora en la que todo ello sucede.

4.3.- DISEÑO DEL ESTUDIO

4.3.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trata de un estudio multicéntrico – Hospital Universitari i Politècnic La Fe y Hospital Clínico Universitario de Valencia -, prospectivo, longitudinal, de 4 años de duración. En él se incluyen todos los pacientes remitidos para el estudio de RGE derivados de las consultas externas de Neumología Pediátrica, con síntomas extradigestivos y/o atípicos como asma, laringitis, tos crónica, etc., y aquellos pacientes valorados en las consultas externas de Medicina Digestiva Infantil con síntomas típicos digestivos de RGE, como pirosis, epigastralgia, etc.

Los criterios de inclusión y exclusión se detallan a continuación.

- Criterios de inclusión
 - Edad pediátrica: 0-15 años.
 - Que se haya realizado una impedanciometría esofágica multicanal en el contexto de estudio de patología respiratoria y/o digestiva.
 - En el periodo de tiempo que va desde el Enero 2016- Diciembre 2019, ambos inclusive.
 - Que hayan sido capaces de rellenar el registro de 24 horas.
 - Que la duración del registro de impedanciometría sea ≥ 18 horas
 - Que hayan firmado el consentimiento informado.

- Criterios de exclusión
 - Edad > 15 años en el momento de solicitar la técnica.
 - Que esté en tratamiento con cualquier IBP en el momento de realizar la técnica, y que no se haya podido suspender mínimo tres días antes.
 - Que no se haya podido realizar la técnica por cualquier dificultad técnica o anatómica del paciente.
 - Que no cumpla los criterios de inclusión.

4.3.2.- EVALUACIÓN DE LA IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA MULTICANAL

Tras el volcado de datos al ordenador, el software utilizado, Ohmega MMS® Software (The Netherlands, 2010, versión 8.11), realizaba un análisis automático, en el que marca todos los eventos de impedanciometría que detecta. Posteriormente, todas las impedanciometrías han sido revisadas de forma manual por la misma observadora, para eliminar artefactos y valorar los episodios de reflujo, en la consulta externa de Medicina Digestiva Infantil del HULAFE.

La impedanciometría fue considerada patológica acorde al protocolo EURO-PIG (102), que define como anormal aquella prueba en la que se demuestra un índice de síntomas $\geq 50\%$, o un número excesivo de eventos de reflujo contabilizado en 24 horas, que será > 70 episodios para pacientes ≥ 1 año de vida, y > 100 episodios para lactantes < 1 año.

El estudio de pH fue considerado patológico en aquellos casos con índice de reflujo (IR, porcentaje de tiempo con pH < 4) que es $> 10\%$ en niños menores de 1 año, y 5% en > 1 año (106).

Se va a dividir la población en 3 grupos de edad, acorde a la epidemiología y prevalencia del RGE: grupo A para los lactantes < 2 años, dado que este grupo de pacientes tiene unas características determinadas en cuanto a alimentación y síntomas, grupo B formado por los pacientes de entre 2-10 años, los síntomas y tratamiento de este grupo de población van a diferir de los más mayores, grupo C formado por los pacientes de > 10 años, este grupo se considera el de los adolescentes, siendo las características y síntomas del RGE más semejantes a los del adulto (21).

En cuanto al análisis de la IE los episodios de reflujo se clasificaron según el pH más bajo que alcanzaron: ácido - aquellos con pH ≤ 4 -, débilmente ácido - pH entre 4 y 7-, o no ácido - aquellos con pH > 7 -.

La definición del Aclaramiento del Bolo es el tiempo que pasa desde una caída del 50% en la impedancia desde su línea basal, hasta su recuperación (al 50%) en el canal más distal. Los eventos de reflujo se definen como proximal (aquellos que alcanzan los canales denominados z1 y z2), medio (llegan a los canales z3 y z4), o distal (alcanzan sólo hasta el canal z5-z6).

En cuanto a los síntomas: se considera que un síntoma está asociado a un evento de reflujo si éste ocurre en una ventana de 2 minutos de tiempo.

El índice de síntomas (SI) = $\frac{\text{número de reflujos con síntoma asociado} \times 100}{\text{número total síntomas en 24h}}$

SI se considerará patológico si $\geq 50\%$

El índice de sensibilidad de síntomas (SSI) = $\frac{\text{número reflujos con síntoma asociado} \times 100}{\text{número total de reflujos en 24h}}$

SSI se considerará patológico si $\geq 10\%$

La probabilidad de asociación de síntoma (SAP) se define dividiendo el registro de 24 horas en segmentos de 2 minutos. Cada segmento es estudiado para ver si se producía reflujos dentro de él y si se producía un síntoma durante el mismo. Para calcular la probabilidad para cada síntoma se utiliza el test exacto de Fisher. El índice se consideró positivo si $> 95\%$. Este parámetro es el más importante de cara a conocer la relación entre RGE y el síntoma y si su correlación es estadísticamente significativa.

Tras el análisis de la técnica, se indicó tratamiento según resultado de la misma, de manera que aquellos pacientes con resultado normal se suspendió tratamiento si llevaban, en aquellos con resultado alterado se indicó tratamiento con IBP y/o procinético. La eficacia del tratamiento se valoró a los 3 meses tras inicio del mismo.

4.3.3.- DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Para cada paciente, se registraron los siguientes datos:

- edad en el momento de la prueba,
- medidas antropométricas – peso, talla, IMC calculado por la ecuación de Quetelets-

- z-score para peso, talla e IMC acorde a las tablas del CDC (Centro de Control y Prevención de Enfermedades),
- tiempo de evolución de los síntomas respiratorios/digestivos hasta la realización de la prueba,
- tratamiento antes y después de la prueba,
- enfermedades asociadas,
- presencia de alergia,
- realización de otras pruebas diagnósticas antes y después de la prueba.

Por parte de la impedanciometría esofágica se recogieron las siguientes variables:

- número (n^0) de reflujos totales,
- n^0 reflujos ácidos,
- n^0 reflujos débilmente ácidos,
- n^0 reflujos no ácidos,
- aclaramiento del bolo (reflujo/minuto),
- total de horas de registro
- alcance proximal, medio y distal.

Por parte de la pH-metría se recogen los siguientes datos:

- número de reflujos,
- tiempo total de reflujo (minutos),
- reflujos de duración mayor de 5 minutos,
- menor pH alcanzado,
- índice de reflujo (%),
- tiempo más largo de reflujo (minutos).

4.3.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables. Las variables cuantitativas continuas se han descrito con media y desviación estándar si su distribución es normal, o con mediana (primer y tercer cuartiles) si no son distribuidas normalmente. Las variables cualitativas se han descrito en porcentaje (%). La descripción de las variables categóricas se ha llevado a cabo utilizando términos de frecuencia absoluta.

Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para valorar la distribución normal de las variables. Para los valores dicotómicos se utilizó la χ^2 . Para los datos cuantitativos se usó la t-Student, el test de ANOVA se aplicó para analizar las diferencias cuando había > 3 grupos (edad).

Se realizó un modelo de regresión lineal para valorar la asociación entre edad y aclaramiento esofágico. Asimismo, se realizó un modelo de regresión binomial negativa para evaluar la relación de edad y características del reflujo: ácido, débilmente ácido y no ácido.

Todas las estimaciones se presentaron con su intervalo de confianza del 95% y su valor p.

La significancia estadística se definió como valor de $p < 0.05$. Todo el análisis de la inferencia estadística se hizo con el software R versión 4.0.

RESULTADOS

“Muchas menos oportunidades de victoria tendrá aquel que no realiza cálculos en absoluto”

Sun Tzu, El Arte de la Guerra

5.- RESULTADOS

En este apartado se valoran tanto las características clínicas de la población de estudio, como los datos obtenidos tras la realización de la pH-impedanciometría. Se han podido realizar sin incidencias todas las pruebas solicitadas por el equipo de Neumología como de Gastroenterología pediátricas, independientemente de la edad del paciente y de su patología previa. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión del estudio y aceptaron realizarse la prueba tras firma del CI.

5.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

En el trabajo se han incluido todos aquellos pacientes para estudio de RGE derivados desde la consulta de Neumología pediátrica de dos centros, HCU y HULAFE, así como los pacientes derivados desde la consulta de Medicina Digestiva Infantil de HULAFE.

En este caso se presentan dos poblaciones de estudio, aquellos pacientes derivados para estudio de RGE con síntomas extradigestivos: tos, asma, laringitis repetición, apnea, bronquitis, broncoespasmo sin diagnóstico de asma y Fibrosis Quística; y la segunda población valorada por Gastroenterólogos Pediátricos y que van a presentar síntomas típicos de la enfermedad: pirosis, epigastralgia, vómitos, entre otros.

Durante el periodo de estudio se han realizado un total de 117 Impedanciometrías Esofágicas (IE) con pH-metría.

- En cuanto a la distribución por sexo, en nuestra serie es ligeramente superior en hombres (figura 21).

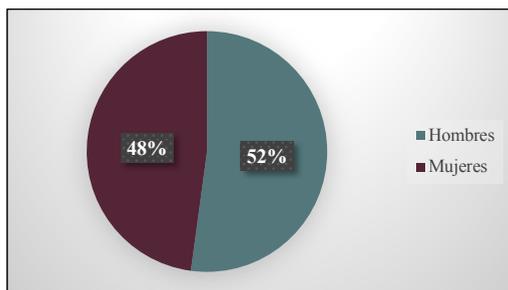


Figura 21: Distribución por género.

- En cuanto a la distribución de pacientes según el centro del que provienen, la mayoría provienen del HULAFE (Figura 22).

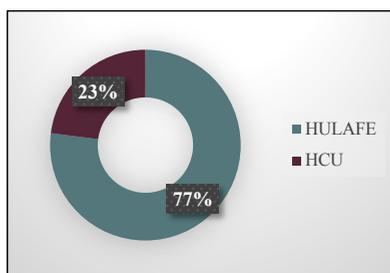


Figura 22: Distribución por centro.

- En cuanto a la distribución por patología inicial, hasta un 59% de los pacientes son derivados por patología respiratoria (Figura 23).

- En la distribución por edades predomina el grupo de edad de 2-10 años (Figura 24).

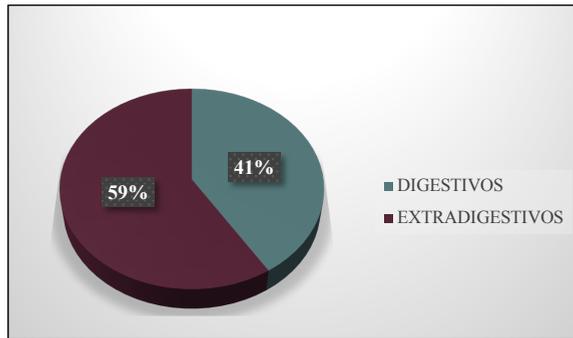


Figura 23: Distribución de los pacientes según si sus síntomas son inicialmente digestivos o típicos, o bien extradigestivos o atípicos, en este caso predominantemente respiratorios y/o del área ORL.

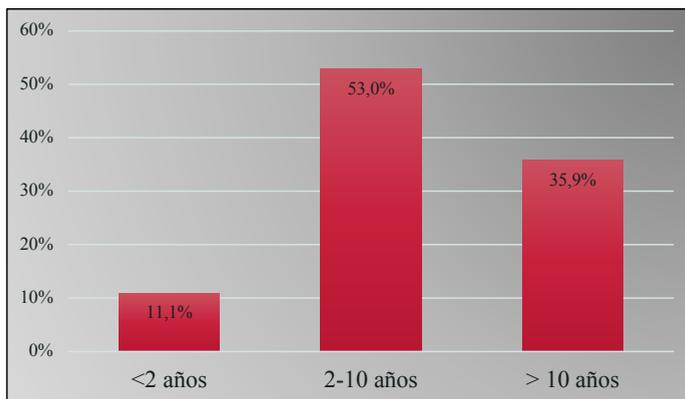


Figura 24: Distribución del total de las IE realizadas según la edad de los pacientes.

- Las variables demográficas del total de la serie se muestran en la tabla 8. Se realizaron un total 48 IE en pacientes por síntomas puramente digestivos o típicos de RGE, mientras que se realizaron hasta 69 IE en pacientes valorados en las consultas externas de Neumología pediátrica, a los pacientes derivados de esta consulta se le considera pacientes con síntomas extradigestivos o atípicos. No existen diferencias significativas en cuanto a edad, peso, talla, IMC entre los

grupos, pero sí hay diferencias significativas en cuanto al tiempo de evolución de síntomas entre el grupo de los digestivos y los respiratorios, de modo que en el grupo de los digestivos la IE se ha realizado antes que en los atípicos.

VARIABLE	S. TÍPICOS MEDIA ± DE (48)	S. ATÍPICOS MEDIA ± DE (69)	Valor p (IC 95%)
<i>EDAD (años)</i>	7.2 ± 4.7	8.2 ± 3.6	0.22 (-2.4 – 0.57)
<i>PESO (Kg)</i>	28.3 ± 18	30.3 ± 19.1	0.52 (-7.9 – 4.09)
<i>PESO Z-SCORE</i>	0.008 ± 1.16	0.15 ± 1.18	0.50 (-0.5 – 0.28)
<i>TALLA (cm)</i>	118.6 ± 34.2	127 ± 22.6	0.11 (-18.7 – 1.99)
<i>TALLA Z-SCORE</i>	-0.19 ± 1.22	0.015 ± 1.18	0.35 (-0.6 – 0.23)
<i>IMC (Kg /m²)</i>	17.7 ± 3.16	17.5 ± 3.57	0.80 (-1.1 – 1.42)
<i>IMC Z-SCORE</i>	0.19 ± 1.09	0.15 ± 1.22	0.87 (-0.4 – 0.47)
<i>Tiempo síntomas (m)</i>	11 ± 6.3	15.02 ± 10.5	0.02 (0.64 – 7.4)*

Tabla 8: Características demográficas de la población distribuidas según síntomas típicos o atípicos.

DE: desviación estándar.

* diferencias estadísticamente significativas

5.1.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON SÍNTOMAS RESPIRATORIOS O ATÍPICOS

En la población derivada de los servicios de Neumología Pediátrica, y por tanto con síntomas extradigestivos, la distribución de los síntomas es la siguiente (Tabla 9), siendo los motivos más frecuentes de consulta asma y tos crónica.

SÍNTOMAS (%)	
- Asma	28,1%
- Tos	29,3%
- Laringitis	18,8%
- Fibrosis Quística	5,9%
- Neumonías de repetición	4,47%
- Bronquitis	4,4%
- Broncoespasmo de repetición	4,4%
<i>sin diagnóstico de asma</i>	
- Apnea	2,9%
- Rinitis crónica	1%

Tabla 9: Síntomas principales por el que son remitidos los pacientes para el estudio de RGE.

- El tiempo medio de evolución de los síntomas, antes de realizar la impedanciometría, en meses fue de 15.02 ± 10.58 , como se ha visto previamente. El tiempo de evolución es un dato que hay que tomar con cautela puesto que es un dato obtenido por anamnesis y depende de la memoria de los padres.

- Además de la clínica respiratoria, 21 pacientes tenían alergias alimentarias, estando la alergia a la proteína de leche de vaca IgE mediada (APLV) presente en un 28.5%, y con menor prevalencia otras alergias como huevo y frutos secos. Entre los aeroalergenos los ácaros era lo más frecuente con un 33.3%, otros eran el epitelio de perro o gramíneas.

- Hasta un 56.5% de los pacientes del total tenían realizada alguna exploración complementaria previo a la impedancio-pHmetría. Cuatro pacientes del total tenían dos pruebas realizadas. Un 30% de los pacientes tenían realizado un Tránsito intestinal superior (TIS), con resultado de reflujo grado I: 19%, grado II: 19%, grado III: 52,3% y normal en 9,5%. En ningún caso se objetivó ninguna alteración morfológica.

El 31.8% de los pacientes tenían realizada una broncoscopia previa a la impedanciometría con los siguientes resultados: 68.1% mostraba signos indirectos de RGE, definido como edema y/o eritema de aritenoides, 13% de los casos fue normal, 9% se encontró traqueobroncomalacia, en 1 caso se vieron nódulos vocales y en otro caso se observó un bronquio aberrante.

- 66.7% de pacientes llevaban tratamiento para el RGE antes de la realización de la impedanciometría, hasta en el 91% de los casos era omeprazol a 1mg/kg/día, y con mucha menor frecuencia la domperidona (1.5%) y en 1 caso la ranitidina.

5.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN CON SÍNTOMAS DIGESTIVOS O TÍPICOS

Los síntomas principales y que motivaron la realización de la IE, en este grupo de población se muestra a continuación (Tabla 10).

SÍNTOMAS	%
- <i>Pirosis</i>	33.3%
- <i>Vómitos</i>	31.4%
- <i>Epigastralgia</i>	20.8%
- <i>Rumiación</i>	14.5%

Tabla 10: Síntomas en el grupo de pacientes con clínica típica.

- El tiempo de evolución de los síntomas antes de la realización de la impedanciometría esofágica fue de 11 ± 6.3 meses, de manera que a este grupo se ha realizado/solicitado la IE de forma más precoz que al grupo de pacientes con síntomas extradigestivos.

- Además de los síntomas clásicos de RGE, un 23% (11 pacientes) tenían APLV, siendo IgE mediada en 2 casos y el resto no IgE mediada, 1 paciente tenía intolerancia a la lactosa, 2 pacientes tenían alergia a los ácaros, 1 paciente a la alternaria y otro al marisco. El restante 66.7% de los pacientes no mostraba ninguna alergia y/o intolerancia.

- Los pacientes con síntomas digestivos presentaban una serie de comorbilidades, y que se detallan a continuación:

- ◆ Una paciente (2%) con Artrogriposis distal,
- ◆ Un paciente (2%) con Síndrome de Down,
- ◆ Una paciente (2%) con atresia de esófago con fístula intervenida,
- ◆ Un paciente (2%) se realizó la IE cuando ya tenía realizado la intervención de Nissen,
- ◆ Dos pacientes (4.1%) con retraso psicomotor severo, estando diagnosticado uno de ellos con el Síndrome de Phelan-Mc-Dermid,
- ◆ Dos pacientes (4.1%) en seguimiento por Neuropediatría, con diagnóstico de epilepsia refractaria, incluyendo un Síndrome epiléptico Panayatopoulos,
- ◆ Un paciente (2%) con diagnóstico de Meduloblastoma en fase de remisión clínica.

- En este grupo de pacientes, hasta el 66.7% tenían realizado un TIS como exploración complementaria previo a la IE, y sólo un caso tenía realizada una broncoscopia con resultado normal. De entre los TIS: el 56.2% el resultado era normal, un 3.1% tenía RGE I, 15.7% tenía RGE II, 21.9% tenía RGE III y un 3.1% se había descrito como RGE IV. En ninguno de los casos se había descrito ninguna malformación asociada.

- En cuanto al tratamiento previo a la IE, hasta el 56.2% llevaba tratamiento con IBP, siendo el omeprazol a 20mg/día o 1mg/kg/día la pauta más frecuente, el 2% llevaba tratamiento con ranitidina, y un 14.5% de los pacientes llevaba una pauta combinada de IBP + procinético, siendo

la pauta habitual omeprazol + domperidona. Un 27% de los pacientes no llevaba ningún tratamiento para el RGE.

5.2.- ANÁLISIS DE LA IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA

Todas las IE realizadas fueron consideradas válidas dado que no presentaron ningún criterio de exclusión. Las horas de registro medio para el grupo de pacientes con síntomas típicos fue de 23.8 ± 0.8 , mientras que para el de síntomas atípicos fue de 23.6 ± 2.2 , sin diferencias significativas en los dos grupos.

Se consideraron patológicas o anormales 55 (47%) de las IE, siendo normales en 62 pacientes (53%). De entre las patológicas, el 40% (22 pacientes) provenían del grupo de síntomas típicos, y 60% (33 pacientes) de los síntomas atípicos.

En cuanto a los eventos de reflujo, se registraron un total de 7775 episodios medidos por impedanciometría, de los cuales 3741 (48.2%) pertenecen a RGE de características ácidas, 3558 (45.9%) son débilmente ácidos, y 456 (5.9%) se definen como no ácidos (Tablas 11-12).

VARIABLE	TÍPICOS	ATÍPICOS	VALOR DE p
	<i>M ± DE (n=48)</i>	<i>M ± DE (n=69)</i>	<i>(IC 95%)</i>
<i>Núm. Reflujos totales</i>	70.6 ± 50.7	63.5 ± 37.5	0.90 (-115 – 129)
<i>Reflujo ácido</i>	35 ± 27.8	29.5 ± 20.8	0.87 (-62 – 72)
<i>Reflujo débilmente ácido</i>	32 ± 44.9	29.1 ± 24.1	0.95 (-90 – 96)
<i>Reflujo no ácido</i>	2.8 ± 4.9	4.8 ± 8.2	0.85 (-23 – 19)

Tabla 11: Análisis del total de reflujo y sus características en el global de pacientes, agrupados según síntomas típicos/atípicos.

VARIABLE	TÍPICOS	ATÍPICOS	VALOR DE p (IC 95%)
	M±DE (n=22)	M±DE (n=33)	
Núm. Reflujos totales	103.4 ± 54.7	89.2 ± 36.1	0.82 (-111 – 140)
Reflujo ácido	50.7 ± 31.3	39.7 ± 23.4	0.77 (-65 – 87)
Reflujo débilmente ácido	48.6 ± 61	43.2 ± 26.5	0.92 (-113 – 124)
Reflujo no ácido	4.05 ± 7.2	6.1 ± 9.5	0.87 (-28 – 24)

Tabla 12: Análisis del total de reflujo y sus características en los pacientes con IE patológicas separados por grupos de síntomas típicos/atípicos.

Por tanto, no existen diferencias entre los grupos en cuanto a las características del reflujo, ni en el global, ni cuando se comparan las IE consideradas patológicas. De estos datos cabe destacar, una de las propiedades de la IE, y es que existe un porcentaje elevado de eventos de reflujo (51.6%) que no son puramente ácidos (pH<4), y que no habrían sido detectados por técnica de pH-metría solamente (Figura 25) .

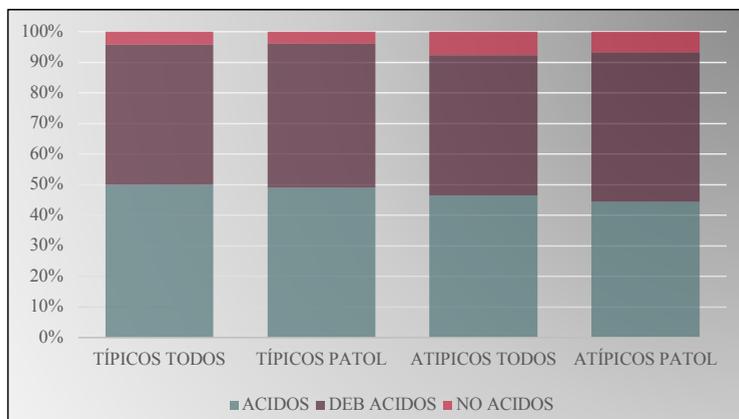


Figura 25: Distribución de las características de reflujo acorde a resultado de IE. En todos los grupos existen reflujo considerados débilmente ácidos y no ácidos.

5.3.- ANÁLISIS DE RESULTADOS DE PH REALIZADOS CON LA IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA

Durante la monitorización de pH realizada con la IE, se detectaron un total de 5016 eventos de reflujo, y de ellos 2489 (49.6%) son eventos de reflujo sólo de pH, es decir, no conllevan un movimiento retrógrado del bolo alimentario, es decir, se definen como eventos sólo de pH.

La media de todos los eventos de reflujo medidos por pH en todos los pacientes es de 44.8 ± 33.5 , mientras que la de los eventos sólo de pH es de 22 ± 22.7 . En el global de pacientes, si miramos los eventos relacionados sólo con pH, el 62.3% pertenece al grupo de los atípicos, y el 37.7% pertenece al grupo de típicos (Tabla 13).

Al analizar sólo aquellas IE con resultado patológico, la media de todos los eventos medidos por pH es de 55.1 ± 37.1 , y la de eventos relacionados sólo al pH es de 35.1 ± 32.9 . La comparación entre los grupos de típicos y atípicos en las IE patológicas lo vemos en la Tabla 14.

<i>VARIABLE</i>	<i>TÍPICOS</i> <i>M ± DE (n=48)</i>	<i>ATÍPICOS</i> <i>M ± DE (n=69)</i>	<i>VALOR DE p</i> <i>(IC 95%)</i>
<i>Núm. Reflujos totales</i>	46.7 ± 33.7	43.6 ± 33.6	0.73 (-15 – 21.6)
<i>Reflujo sólo de pH</i>	21.7 ± 20.6	22.1 ± 24	0.94 (-12 – 12)
<i>Núm. de reflujo más largo de 5'</i>	1.1 ± 1.4	1 ± 1.4	0.79 (-0.6 – 0.8)
<i>Tiempo de reflujo más largo</i>	11.7 ± 11.2	8.5 ± 9.9	0.27 (-2.5 – 9)
<i>Menor pH alcanzado</i>	1.1 ± 0.6	1.1 ± 0.6	1 (-0.3 – 0.3)
<i>Índice de Reflujo (%)</i>	3.5 ± 3.1	2.9 ± 2.6	0.3 (-1.6 – 0.5)

Tabla 13: Análisis de los datos de pH en el global de pacientes con IE realizadas, distribuidos según los síntomas.

VARIABLE	TÍPICOS	ATÍPICOS	VALOR DE p (IC 95%)
	M ± DE (n=22)	M ± DE (n=33)	
<i>Núm. Reflujos totales</i>	60.4 ± 40.9	54.6 ± 41.9	0.6 (-17 – 28)
<i>Reflujo sólo de pH</i>	24.2 ± 23	28.4 ± 31.4	0.6 (-19.8 – 11)
<i>Núm. de reflujo más largo de 5'</i>	1.3 ± 1.4	2.6 ± 5.8	0.3 (-3.8 – 1.2)
<i>Tiempo de reflujo más largo</i>	11.3 ± 14.4	12.5 ± 13.1	0.7 (-8.7 – 6.3)
<i>Menor pH alcanzado</i>	0.8 ± 0.4	2.4 ± 5.7	0.2 (-4 – 0.8)
<i>Índice de Reflujo (%)</i>	4.4 ± 3.7	4 ± 3.1	0.6 (-1.5 – 2.4)

Tabla 14: Análisis de los datos de pH en pacientes con IE patológicas, distribuidos según los síntomas.

Al comparar aquellas IE patológicas sólo acorde al pH, es decir, aquellos pacientes que se hubieran diagnosticado sólo por IR alterado, y valoramos la presencia de eventos sólo de pH, se puede objetivar que aquellos pacientes con pHmetría patológica presentan mayor número de estos eventos de forma significativa (Tabla 15), esto ocurre en ambos grupos de pacientes tanto típicos como atípicos.

EVENTOS DE PH	IE con pH normal	IE con pH patológico	Valor de p (IC 95%)
TÍPICOS	15.3 ± 9.9	46 ± 31.5	<0.0 (18.1 – 43.1)*
ATÍPICOS	16.3 ± 10.6	49.7 ± 41.9	<0.0 (20.9 – 45.9)*

Tabla 15: Media de eventos sólo de pH. Los datos se presentan en forma de media ± desviación estándar. *estadísticamente significativo

5.3.1.- COMPARACIÓN RESULTADOS ANÁLISIS PH E IMPEDANCIOMETRÍA

La media de eventos de reflujo detectados por IE es de 66.45 ± 43.3 , mientras que la media de eventos detectados por pH es de 44.8 ± 33.5 , siendo estadísticamente significativo ($p < 0.0001$). Ello nos confirma que la capacidad para detectar reflujos de la IE es mucho mayor que la pH metría, y se confirma en los dos grupos de pacientes (Tabla 16):

	<i>IE (M±DE)</i>	<i>PH (M±DE)</i>	<i>VALOR P (IC 95%)</i>
ATÍPICOS	89.2 ± 36.1	55 ± 41.9	0.0007* (14.9 – 53.4)
TÍPICOS	103.4 ± 54.7	60 ± 40.8	0.0047* (14.1 – 72.8)

Tabla 16: Comparación de medias de eventos de reflujo detectados en las IE patológicas versus los eventos detectados por el sensor de pH.

* diferencias significativas

Otra forma de valorar la diferencia entre la capacidad diagnóstica de la IE vs la detección de pH sería la siguiente:

- Grupo de Atípicos: según resultados de pH, se hubieran diagnosticado 13 pacientes con IR>5%, incluyendo un paciente menor de 1 año con IR>10%. Estos resultados contrastan con los 33 pacientes que se han diagnosticado por IE patológica.
- Grupo de Típicos: según pH se diagnosticarían 8 pacientes con IR >5%, mientras que si nos fijamos en la IE, el diagnóstico de RGE aumenta hasta 22.
- Todos los pacientes con pH patológico tienen también IE patológica. No hay ningún paciente que se hubiera diagnosticado de RGE sólo por pH en nuestra serie.
- El diagnóstico de RGE por IE es 2.5 veces superior al diagnóstico por pH, acorde a nuestros datos.

5.3.2.- ACLARAMIENTO ESOFÁGICO

Respecto al aclaramiento esofágico medido en min/reflujo, no se observaron diferencias entre las IE normales ni las patológicas en cada uno de los grupos: para los típicos $p = 0.8$ (IC 95%: $-0.2 - 2$), y para los atípicos $p = 0.2$ (IC 95%: $-0.3 - 0.06$). Tampoco existen diferencias entre las IE consideradas patológicas y los grupos Típicos o Atípicos ($p = 0.6$, IC 95%: $-0.28 - 0.18$).

Al buscar una correlación entre el tiempo de aclaramiento del bolo esofágico y la edad, se ve que en el caso de los pacientes con síntomas respiratorios o atípicos la correlación es positiva pero muy débil ($r = 0.01$, Figura 26), lo mismo sucede con los pacientes con síntomas digestivos en los que a mayor edad parece que existe menor aclaramiento esofágico, pero la relación es muy débil ($r = 0.02$, Figura 27).

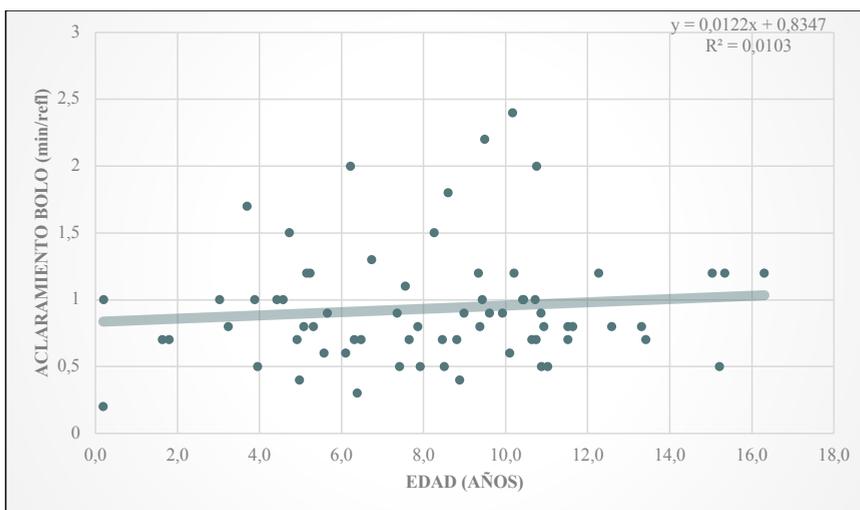


Figura 26: Correlación entre edad y Aclaramiento del bolo esofágico en pacientes Atípicos. A mayor edad mayor aclaramiento, pero de forma muy débil.

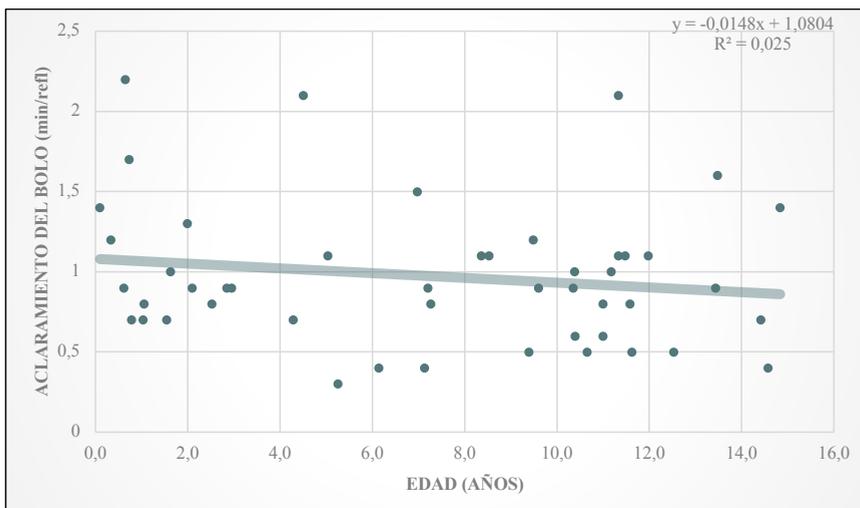


Figura 27: Correlación entre edad y Aclaramiento esofágico en el grupo de pacientes con síntomas Típicos. A mayor edad existe una tendencia a menor aclaramiento, pero es una relación muy débil.

5.4.- ANÁLISIS DE RESULTADOS SEGÚN EDAD

La composición de pacientes al dividirlos en 3 grupos de edad: a) <2 años, b) 2-10 años, y c) >10 años, y sus características principales se describen en la Tabla 17. No existen diferencias significativas en cuanto al número de pacientes con IE patológica vs IE normal, y síntomas típicos o atípicos en los diferentes grupos de edad (Figura 28).

	A	B	C
<i>Número Pacientes</i>	14	60	43
<i>M:F</i>	8:6	31:29	22:21
<i>Síntomas</i>			
<i>Típicos n° / %</i>	10/71.4	19/31.7	19/44.1
<i>Atípicos n° / %</i>	4/28.6	41/68.3	24/55.9
<i>IE patológica</i>			
<i>Típicos n° / %</i>	3/42.8	8/40	11/39.3
<i>Atípicos n° / %</i>	4/57.2	12/60	17/60.7

Tabla 17: Características de los pacientes según grupos de edad y resultados.

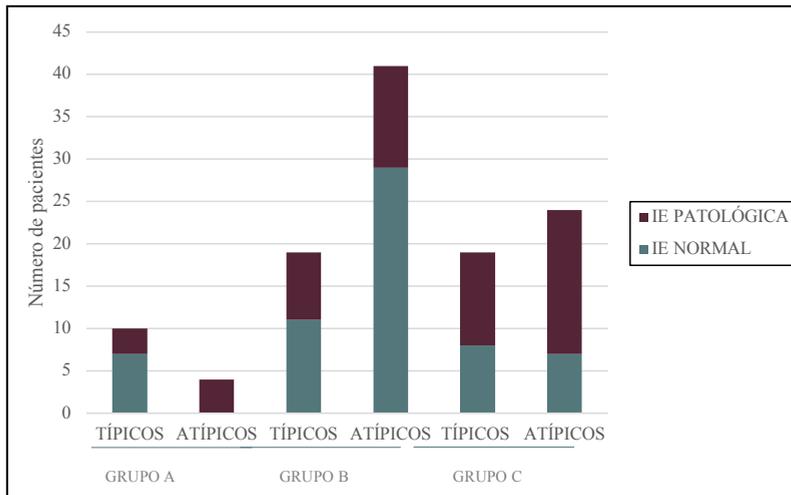


Figura 28: Resultados de Impedanciometría acorde al grupo de edad y síntomas.

Uno de los pilares fundamentales en la IE es poder definir el reflujo, si se divide acorde a los grupos de edad, se observa que la media de reflujos detectados en el grupo A es de 81 ± 28 , mientras que en el grupo B es de 51.7 ± 33 , y en el C es de 82.2 ± 52.8 ($F=7.9$, $p=0.0006$), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 18). Entre las IE con resultado patológico, la media del grupo A 98.4 ± 27 , grupo B 81.9 ± 30 , y del grupo C 103.2 ± 54 , no encontrando diferencias significativas entre los grupos ($F= 1.38$, $p= 0.25$). Resto de características en la Tabla 19.

VARIABLE	A	B	C	Valor F/p
	M±DE	M±DE	M±DE	
<i>Núm. Reflujos totales</i>	81±28	51.7 ± 33	82.2 ± 52.8	7.9/0.0006*
<i>Reflujos ácidos</i>	31.9±19.3	24.2 ±14.2	42.8 ± 27	8.5/0.0003*
<i>Reflujos débilmente ácidos</i>	48.2 ± 34	23.6 ± 20	34.5 ± 45	3.5/0.03*
<i>Reflujos no ácidos</i>	1.1 ± 2.4	3.8 ± 6.8	4.9 ± 8.6	1.4/0.2

Tabla 18: Descripción de las características del reflujo detectado por IE según el grupo de edad.

A: menores de 2 años, B : 2-10 años, C: mayores de 10 años

*Existen diferencias entre los grupos en cuanto al número de reflujos totales, ácidos y débilmente ácidos.

VARIABLE	A	B	C	Valor F/p
	M±DE	M±DE	M±DE	
<i>Núm. Reflujos totales</i>	98.4 ± 27	81.9 ± 30	103.2 ± 54	1.38/0.25
<i>Reflujo ácido</i>	33.2 ± 25	36.6 ± 21	52.2 ± 29	2.7/0.07
<i>Reflujo débilmente ácido</i>	63.2 ± 42	40.5 ± 24	44.6 ± 53	0.7/0.49
<i>Reflujo no ácido</i>	1.8 ± 3.2	4.8 ± 7.2	6.4 ± 10.3	0.8/0.45

Tabla 19: Descripción de las características del reflujo detectado en las IE consideradas patológicas según el grupo de edad (A = menores de 2 años, B = 2-10 años, C = mayores de 10 años). No existen diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Existen diferencias en cuanto a las características de RGE y la edad, así, a mayor edad, mayor número de reflujo ácido (Figura 29), en nuestra serie no se objetiva ninguna tendencia con la edad y la presencia de reflujo débilmente ácido, estando presentes en todos los grupos de edad de manera más o menos estable (Figura 30). En cuanto a los reflujo considerados no ácido, se observa una pequeña tendencia al alza a medida que avanza la edad (Figura 31), pero el número de estos reflujo es tan escaso que no se puede comprobar una auténtica relación entre ellos. De todas maneras, todos estos valores deben tomarse con precaución, puesto que el tamaño muestral en el grupo de menos de 2 años es pequeño, lo que puede inducir a error.

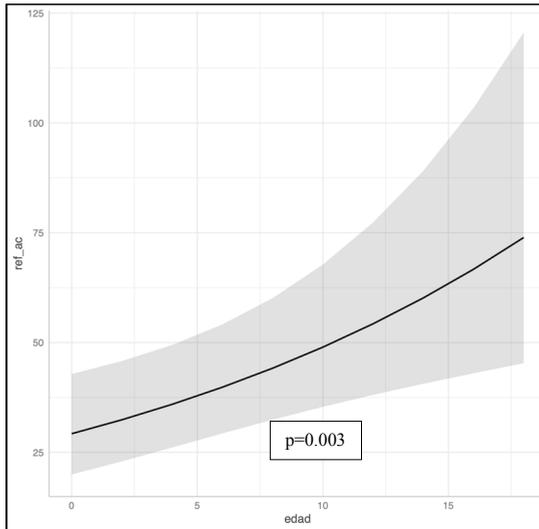


Figura 29: Asociación de edad y presencia de reflujo ácido. A mayor edad, mayor número de reflujos considerados ácidos.

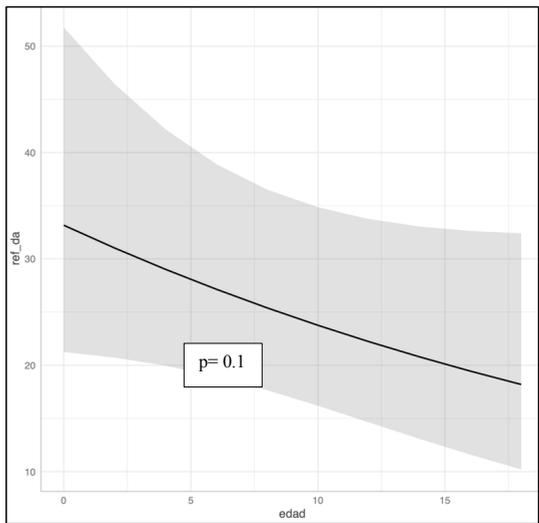


Figura 30: Asociación de edad con presencia de reflujos débilmente ácidos. No existe una relación significativa entre ellos.

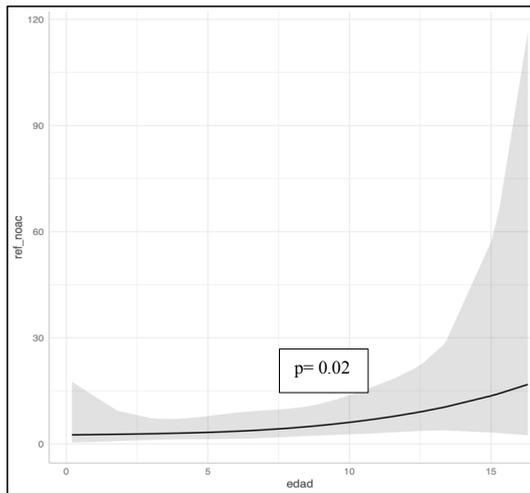


Figura 31: Asociación de edad con presencia de reflujos no ácidos. A pesar de que existen diferencias significativas, el número de reflujos no ácidos, y el número de pacientes del grupo de < 2 años es escaso, por lo que estos valores deben tomarse con precaución.

5.5.- ANÁLISIS IMPEDANCIOMETRÍA ESOFÁGICA Y ALCANCE PROXIMAL

Para medir el alcance del reflujos acorde a la IE, ajustamos los canales de manera que cuando un reflujos alcance el sensor z1-z2: es proximal, z3-z4: es medial y los reflujos que afectan z5-z6 son distales.

La media de eventos de reflujos que alcanzan el nivel más proximal es de 49.5 ± 0.21 , los que alcanzan el nivel medio es de 87.14 ± 0.13 , mientras que el 100% de los eventos de reflujos llegan al nivel más distal (Tabla 20).

	TÍPICOS M±DE		ATÍPICOS M±DE	
	IE NORMAL	IE PATOLÓGICA	IE NORMAL	IE PATOLOGICA
PROXIMAL	45.5 ± 0.2	54.8 ± 0.2	45.6 ± 0.2	53.7 ± 0.1
MEDIAL	85.6 ± 0.1	90.5 ± 0.1	85.8 ± 0.1	87.9 ± 0.1
DISTAL	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0	100 ± 0

Tabla 20: Resultados del alcance proximal según IE y síntomas.

Existen diferencias estadísticamente significativas al evaluar en el grupo de los Típicos el alcance proximal entre las IE consideradas normales y las patológicas ($p < 0.0001$), y sucede lo mismo en cuanto al alcance medial ($p < 0.0001$), en cambio no se objetivan diferencias en el alcance distal ($p=1$).

En el grupo de los Atípicos pasa lo mismo, existen diferencias entre las IE normales y las IE patológicas en el nivel proximal ($p < 0.0001$) y en el medial ($p < 0.0001$), pero no a nivel distal ($p=1$).

Al comparar las IE patológicas en los grupos de Típicos y Atípicos, también se objetivan diferencias estadísticamente significativas al valorar el alcance proximal del reflujo ($p < 0.0001$) y el medial ($p < 0.0001$), no así en el reflujo de alcance distal ($p=1$).

Por tanto, en aquellas IE consideradas patológicas, el alcance del reflujo proximal y medial es mayor que en aquellas IE consideradas normales. El grupo de los pacientes con síntomas típicos presenta mayor alcance proximal y medial que el grupo de los pacientes con síntomas atípicos.

5.5.1- ANÁLISIS ALCANCE PROXIMAL SEGÚN SÍNTOMA

Si realizamos un análisis comparativo del alcance proximal y medial, comparando las IE patológicas vs las no patológicas y extraemos los síntomas por separado, obtenemos que en cuanto al síntoma TOS, no existen diferencias significativas (p proximal = 0.9, IC 95%: -9.6 - 9.1; p medial = 0.9, IC 95%: -8.4 - 8.1; Figura 32). En cambio, para el síntoma ASMA, existen diferencias significativas tanto en el alcance proximal (p = 0.004, IC 95%: 6 - 30.7), como en el medial (p = 0.02, IC 95%: 0.8 - 14.7) (Figura 33), entre aquellas IE patológicas y las que no. Para aquellos pacientes con síntoma inicial de LARINGITIS, tampoco se observan diferencias significativas en cuanto al porcentaje de alcance del RGE, así para el reflujo proximal se obtiene una p = 0.2 (IC 95%: -7.1 - 27), y en el reflujo medial p = 0.3 (IC 95%: -4.9 - 12; Figura 34).

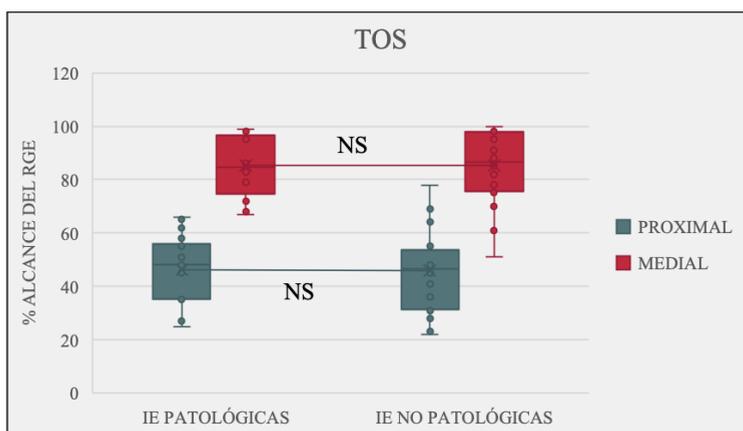


Figura 32: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de tos y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no. No existen diferencias entre los grupos.

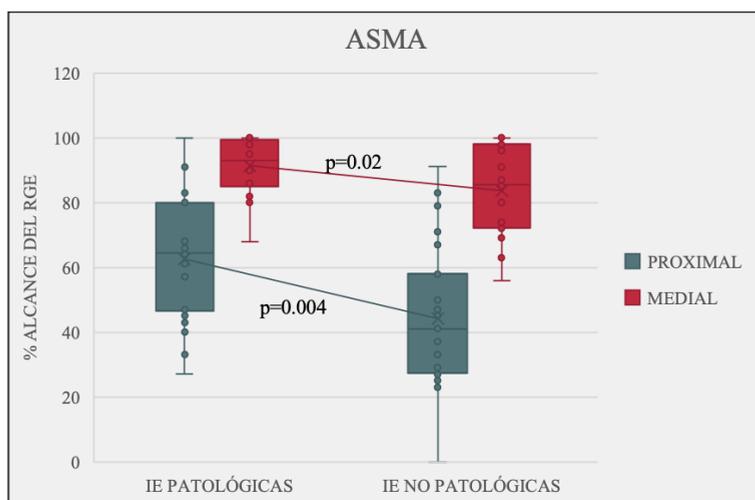


Figura 33: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de asma y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no. Existen diferencias entre los grupos.

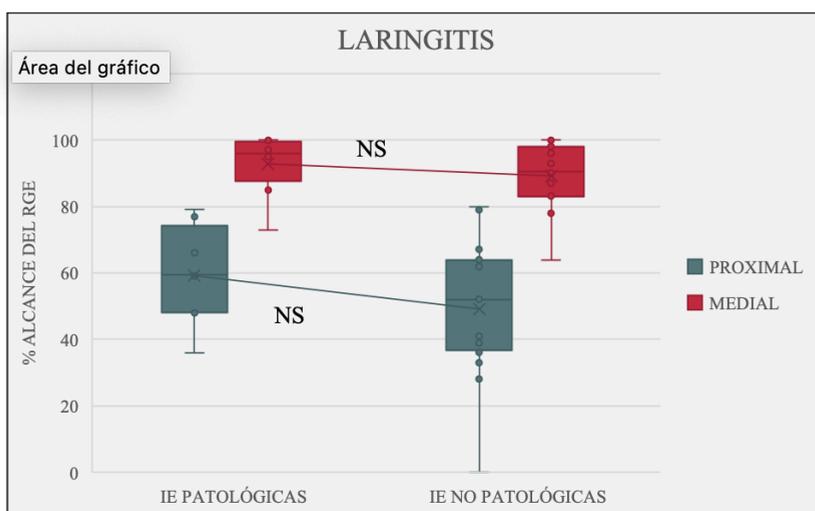


Figura 34: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de laringitis y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no. No existen diferencias entre los grupos.

Al analizar los síntomas más frecuentes del grupo de pacientes con síntomas digestivos o típicos, y analizar el alcance del RGE, se observa que en cuanto a los síntomas más frecuentes PIROSIS, VÓMITOS y RUMIACIÓN, no existen diferencias en el alcance proximal y medial entre las IE consideradas normales y patológicas: pirosis (proximal $p = 0.28$, IC 95%: -8.3 – 27.7; medial $p = 0.73$, IC 95%: -10 – 7.2), vómitos (proximal $p = 0.8$, IC 95%: -16.5 – 20.2; medial $p = 0.7$, IC 95%: -9.01 – 12.8), rumiación (proximal $p = 0.39$, IC 95%: -23.2 – 55.2; medial $p = 0.08$, IC 95%: -2.3 – 32.7). En cuanto al síntoma digestivo EPIGASTRALGIA, existen diferencias significativas en el alcance proximal entre las IE patológicas y las que no ($p = 0.042$, IC 95%: 1.02 – 49.7), pero no ocurre lo mismo en el alcance medial ($p = 0.09$, IC 95%: -2.2 – 25.2). Figuras de la 35 a la 38.

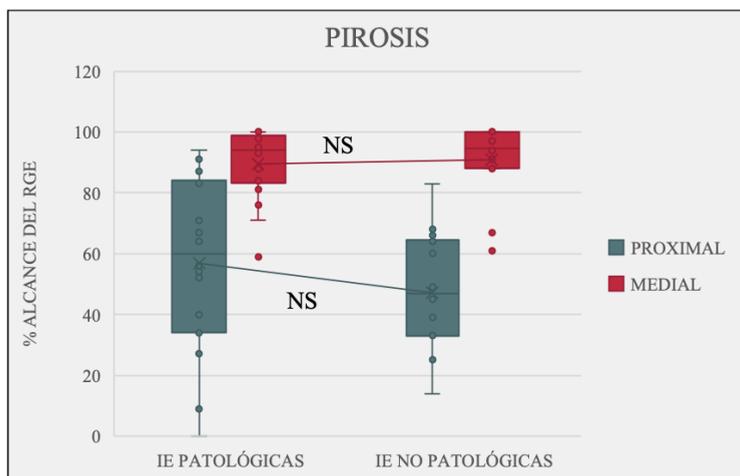


Figura 35: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de pirosis y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no. No existen diferencias entre los grupos.

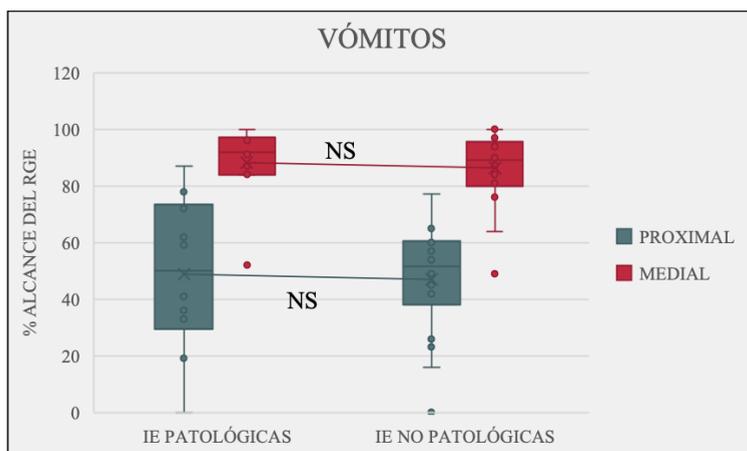


Figura 36: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de vómitos y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no. No existen diferencias entre los grupos.

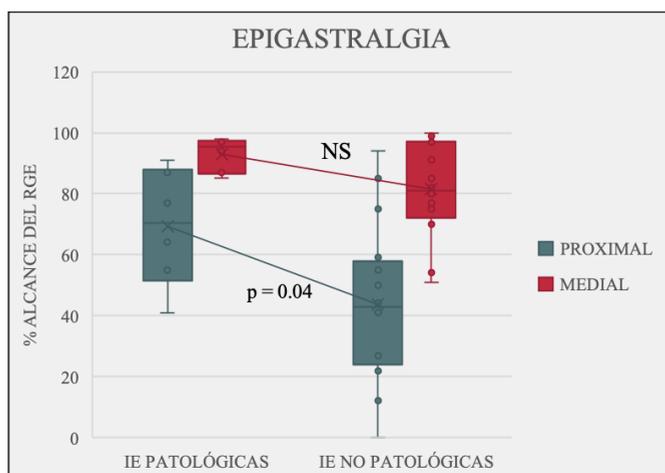


Figura 37: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de epigastralgia y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no. Existen diferencias en cuanto al alcance del RGE proximal.

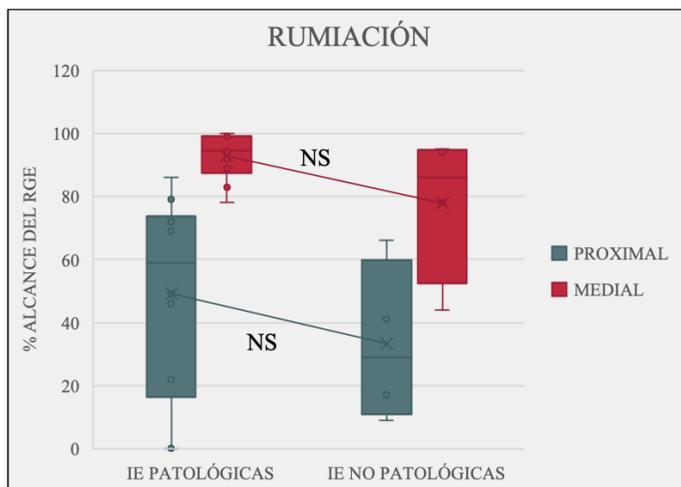


Figura 38: Comparación del alcance proximal y medial del RGE en aquellos pacientes con síntoma de rumiación y entre aquellas IE consideradas patológicas y las que no. No existen diferencias entre los grupos.

5.6.- ANÁLISIS DE LOS SÍNTOMAS

5.6.1.- DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS

Durante la investigación de las 24 horas, los pacientes/padres tenían que anotar los síntomas que le ocurrían al paciente, así se observa que, de las 117 pruebas, un total de 25 pacientes no anotaron ningún síntoma, por tanto, se excluyen para el análisis, quedando un total de 92 pacientes. Se han analizado un total de 745 síntomas.

En el grupo A (< 2 años), los padres anotaron hasta 167 síntomas. De ellos el 45% (75) pertenecen al grupo original de pacientes con síntomas Atípicos, y el 55% (92), pertenecen al

grupo de Típicos. En el grupo B (2-10 años), hay un total de 258 síntomas, siendo el 47.2% (122) del grupo de los Atípicos, y el 52.8 % (136) de los Típicos (Tabla 21). En el grupo C (> 10 años), se registraron un total de 320 síntomas, de los cuales el 36.6% (117) pertenecen al grupo de los pacientes Atípicos, y el 63.4% (203) restante al grupo de los Típicos (Figuras 39-40).

En el grupo A, la media de síntomas/paciente es de: 12.8, mientras que en el grupo B es de 5.6, y en el grupo C es de 9.7, estas diferencias se pueden explicar porque en el grupo de los más pequeños son sólo los padres quienes anotan los síntomas, mientras que en los más mayores son generalmente los pacientes los que refieren si han tenido dolor, pirosis, o reflujo.

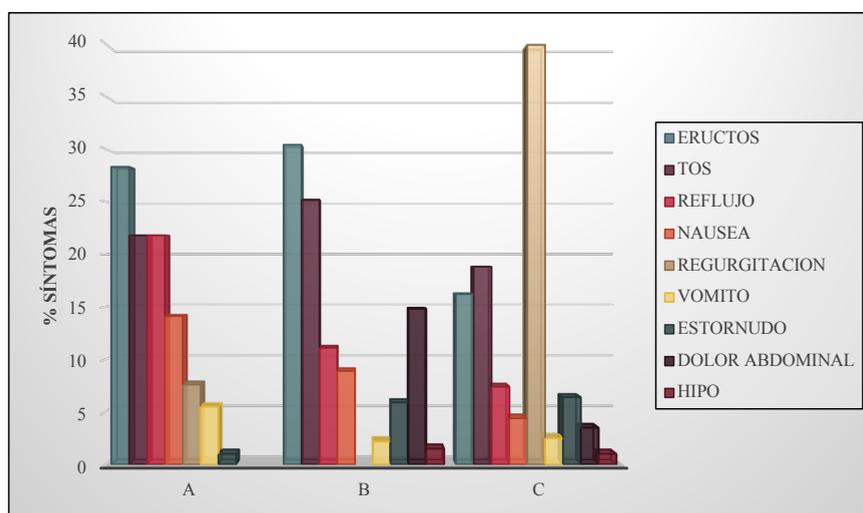


Figura 39: Porcentaje de síntomas referidos por los pacientes del grupo clasificados como Típicos durante la prueba, separados por grupos de edad.

- En el grupo de los pacientes inicialmente encuadrados en el grupo de Típicos, motivo por el que se realizó la IE, se observa que el síntoma más frecuente en el global de pacientes, son los eructos hasta en un 23.2%, seguido de la tos, que es un síntoma extradigestivo o atípico en un

21.3%. Los otros síntomas en frecuencia son: regurgitación 20.4% , reflujo 11.7%, náusea 7.9%, dolor abdominal que aparece entre los síntomas de los niños más mayores hasta en un 6.3%, estornudos en un 5.1%, vómitos en un 3.1% y, finalmente hipo en un 1%.

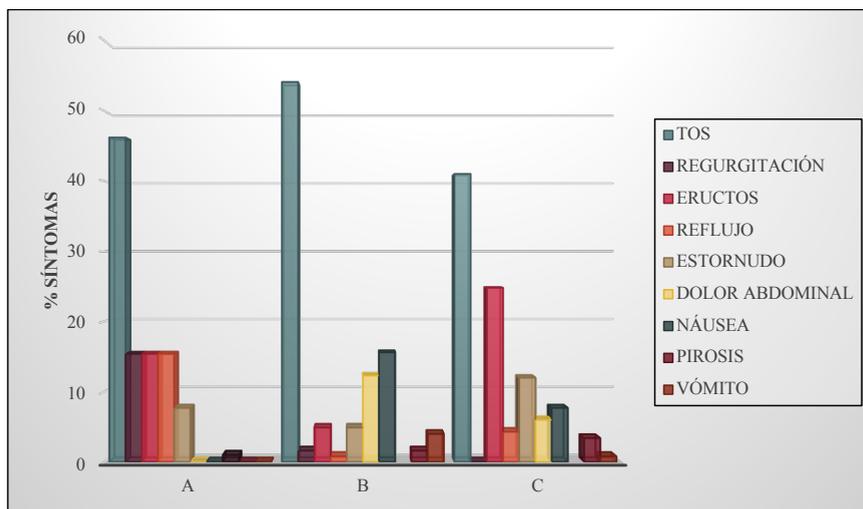


Figura 40: Porcentaje de síntomas referidos por los pacientes del grupo clasificados como Atípicos durante la prueba, separados por grupos de edad.

- En el grupo de los pacientes considerados Atípicos, el síntoma más frecuentemente descrito durante la prueba es la tos con un 46%. Los otros síntomas descritos en orden de frecuencia son: eructos con un 14.3%, náusea 8.9%, estornudos 8%, dolor abdominal 7%, reflujo 5.1%, regurgitación 3.8%, y finalmente vómito y pirosis con un 2% cada uno.

5.6.2.- ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD DE LA TÉCNICA PARA DETECTAR LA ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS CON RGE

- La presencia de la IE se muestra superior a la pH-metría convencional para detectar eventos de reflujo asociados a síntomas, esto ocurre sobre todo en el grupo de pacientes con síntomas atípicos, y aunque no es significativo, también se observa una mayor tasa de detección de síntomas con RGE en el grupo de los pacientes típicos (Tabla 21).

	<i>DETECCION POR PH</i>	<i>DETECCION POR IE</i>	<i>VALOR p (IC95%)</i>
<i>ATÍPICOS</i>	0.67 ± 1.16	1.76 ± 2.83	0.011 (-1.95 – -0.25)*
<i>TÍPICOS</i>	1.71 ± 6.85	2.93 ± 10.5	0.53 (-5.1 – 2.68)

*Tabla 21: Comparación de la detección de eventos de reflujo asociados a síntoma según el grupo de pacientes típicos/atípicos y ph-metría convencional vs IE. * Existen diferencias estadísticamente significativas en la detección de los eventos en el grupo de los pacientes atípicos, siendo la detección de la IE mayor que por pH.*

5.6.2.1- PARÁMETROS DE ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS

- Al comparar los índices de síntomas, entre los diferentes grupos de edad y el resultado según la detección de pHmetría o por IE, vemos que la IE es superior, con diferencias significativas en cuanto a la detección del SI y SAP, en ambos grupos de pacientes tanto con síntomas Típicos como Atípicos, y aunque no estadísticamente significativo, también obtiene cifras superiores en cuanto al SSI. (Tablas 22 – 23, Figura 41).

<i>ATÍPICOS</i>			
	Detección por pH	Detección por IE	Valor p
	M % ± DE	M % ± DE	(IC 95%)
<i>SI</i>			
<i>Total</i>	8.3 ± 14.06	21.5 ± 0.24	0.001 (-20.3 – -5.4)*
<i><2 años</i>	3.9 ± 7.9	23.1 ± 17.5	0.09 (-42 – 4.3)
<i>2-10 años</i>	8.5 ± 15.1	19.3 ± 20.7	0.03 (-20 – -1.07)*
<i>>10 años</i>	8.8 ± 13.8	24.1 ± 30	0.054 (-3 – 0.29)
<i>SSI</i>			
<i>Total</i>	1.5 ± 2.63	2.6 ± 5.3	0.18 (-2.7 – 0.54)
<i><2 años</i>	0.9 ± 1.9	4.9 ± 5.2	0.20 (-10.8 – 2.8)
<i>2-10 años</i>	1.5 ± 2.8	2.9 ± 6.8	0.32 (-4.2 – 1.4)
<i>>10 años</i>	1.5 ± 2.5	1.6 ± 1.7	0.96 (-1.4 – 1.4)
<i>SAP</i>			
<i>Total</i>	30.8 ± 40.8	51.2 ± 43.9	0.01 (-37 – -3.7)*
<i><2 años</i>	20.5 ± 41	66.3 ± 46.2	0.19 (-121.4 – 29.7)
<i>2-10 años</i>	29.7 ± 41	47.6 ± 45	0.12 (-41 – 5.3)
<i>>10 años</i>	34.4 ± 42	53.1 ± 42.8	0.18 (-46.5 – 9.2)

Tabla 22: Comparación entre la pHmetría y la IE en la detección de la asociación de síntomas en el grupo de los pacientes Atípicos, por grupos de edad. *estadísticamente significativo

<i>TÍPICOS</i>			
	Detección por pH	Detección por IE	Valor p
	M % ± DE	M% ± DE	(IC 95%)
<i>SI</i>			
<i>Total</i>	10.9 ± 21.7	28.2 ± 32.6	0.006 (-29.4 – -5.1)*
<i><2 años</i>	1.6 ± 3.5	29.3 ± 31.7	0.019 (-5.02 – -5.1)*
<i>2-10 años</i>	12.1 ± 18.5	16.1 ± 20.3	0.53 (-17.2 – 9.1)
<i>>10 años</i>	15.3 ± 3.02	42.8 ± 41.1	0.053 (-55.5 – 0.49)
<i>SSI</i>			
<i>Total</i>	2.2 ± 6.4	2.5 ± 5.6	0.82 (-2.9 – 2.3)
<i><2 años</i>	1.4 ± 3.4	1.7 ± 2	0.83 (-3.1 – 2.5)
<i>2-10 años</i>	1.8 ± 3.4	1.7 ± 1.9	0.87 (-1.7 – 2)
<i>>10 años</i>	3.3 ± 10.2	3.9 ± 9.4	0.86 (-8.2 – 6.9)
<i>SAP</i>			
<i>Total</i>	27.7 ± 39.7	49.1 ± 43	0.02 (-39.5 – -3.2)*
<i><2 años</i>	15.9 ± 32	45.6 ± 44.3	0.12 (-68 – 8.9)
<i>2-10 años</i>	36.6 ± 43.3	40.9 ± 44	0.76 (-33.8 – 25.2)
<i>>10 años</i>	23.6 ± 39.4	61.8 ± 41.4	0.01 (-6.9 – -6.7)*

Tabla 23: Comparación entre la pHmetría y la IE en la detección de la asociación de síntomas en el grupo de los pacientes Típicos, por grupos de edad. *estadísticamente significativo

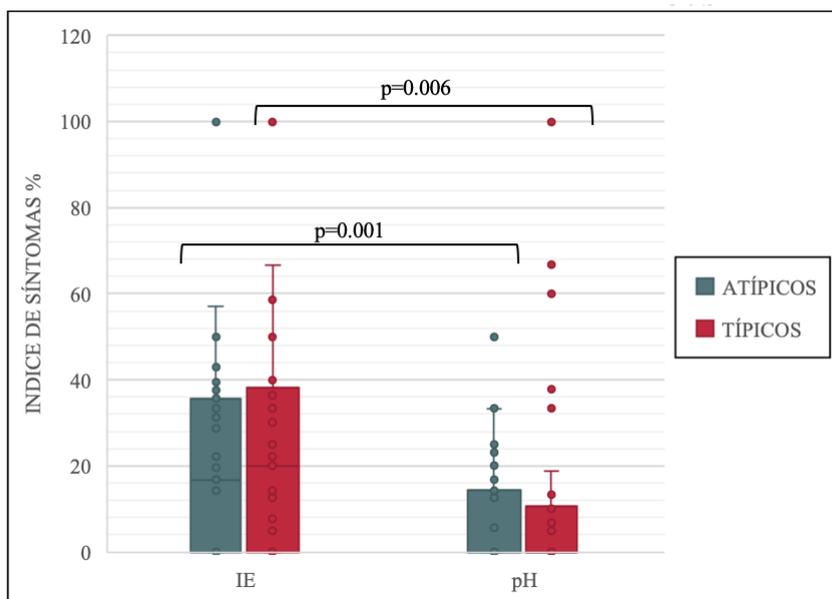


Figura 41: Comparación del SI en los pacientes con síntomas típicos o atípicos acorde a su medición por impedanciometría o pHmetría. Existen diferencias significativas en cuanto a la detección del SI entre IE y pH, siendo el SI superior en el caso de la IE.

- Si miramos el global de pacientes (Típicos y Atípicos) con los índices de asociación de síntomas, se observa que muy pocos pacientes tienen estos índices positivos (Tabla 24), y que muy pocos hubieran sido diagnosticados de RGE sólo con estos valores. No hay que olvidar tampoco, que la mayoría de estos índices se basan en las sensaciones subjetivas del paciente al referir los síntomas, y que cuando existen pocos síntomas estos valores pueden dar falsos positivos.

- Sólo el 17.4% de los pacientes son positivos para SI, de ellos el 43.5% pertenecen al grupo de los Atípicos y el 56.5% a los Típicos.

- El parámetro que más representa la asociación con los síntomas es el SAP, de ellos vemos que el grupo de < 2 años es el que más probabilidad de asociación representa, siendo el 67% de los casos los representados por los Atípicos, y el 33% por los Típicos.

- Muy pocos pacientes presentan más de un índice positivo, 2 pacientes presentan SI, SSI y SAP positivos, y 3 pacientes presentan SI y SAP positivos.

<i>Nº pacientes</i>	<i>SI +</i>	<i>SSI +</i>	<i>SAP +</i>	<i>SI + con SSI +</i>	<i>SI + con SSI + y/o SAP +</i>
<i>TOTAL</i>	16/92 (17.4%)	3/92 (3.3%)	15/92 (16%)	2/92 (2.2%)	5/92 (5.5%)
<i><2 a</i>	2/13 (15.4%)	1/13 (7.7%)	3/13 (23%)	0/13 (0%)	1/13 (7.7%)
<i>2-10 a</i>	7/46 (15.2%)	1/46 (2.2%)	8/46 (17.4%)	1/46 (2.2%)	2/46 (4.4%)
<i>>10 a</i>	7/33 (21.2%)	1/33 (3%)	4/33 (12%)	1/33 (3%)	2/33 (6%)

Tabla 24: Número de pacientes totales con asociación de síntomas positivos, por grupos de edad.

5.6.2.2- ANÁLISIS DE SAP

Siendo el SAP (el índice de probabilidad de asociación de síntomas) el valor que más sirve en la asociación de síntomas, se valora la posibilidad de la concordancia entre este parámetro medido por impedancia y que la IE sea patológica en los grupos de pacientes con síntomas típicos y atípicos (Figuras 42-43).

En el grupo de los Típicos: no hay ninguna IE normal con SAP patológico, es decir, todas las IE normales tienen SAP negativo, pero entre las patológicas hay algunos pacientes con SAP normal (32%). En el grupo de los Atípicos, hay 2 pacientes que presentan SAP alterado pero la

IE es considerada normal, y en las IE patológicas existe un 37% de los pacientes que presentan SAP normal, y, por tanto, no existiría asociación con los síntomas en este último caso.

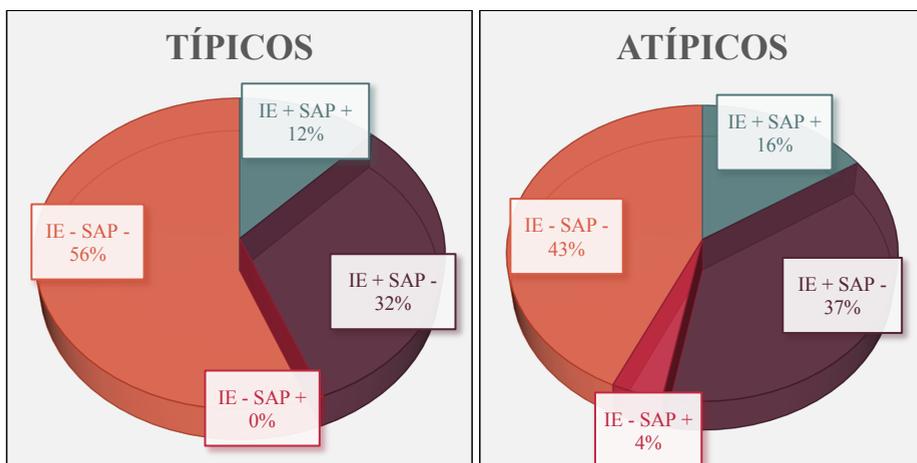


Figura 42 y Figura 43: concordancia entre el SAP y que la IE sea patológica (IE - = impedanciometría normal, IE + = impedanciometría patológica, SAP - = no existe probabilidad de asociación, SAP + = existe probabilidad de asociación con los síntomas).

De las 117 IE realizadas, sólo un 18% de los pacientes presentan IR patológico, siendo la media (rango intercuartil) de 4.7 % (5.3 % – 10.05 %). De ellos, 4 no anotaron síntomas a lo largo de la prueba, y 5 presentan SAP patológico (30%) medido por IE. El resto de pacientes con IR patológico, muestran un SAP normal. No existe tampoco, una buena concordancia entre la exposición al ácido y la presencia de SAP alterado (Figura 44).

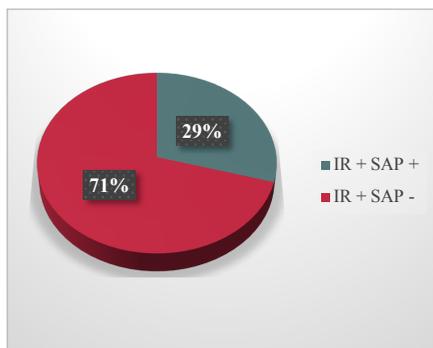


Figura 44: concordancia entre IR y SAP en el total de pacientes. El % de pacientes que muestran exposición al ácido pero presentan SAP normal es elevado (71%), mientras que sólo en un 29% de los casos coincide un SAP + con la exposición al ácido.

5.7.- ANÁLISIS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Y SEGUIMIENTO

5.7.1.- ANÁLISIS EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

5.7.1.1.- TRÁNSITO INTESTINAL SUPERIOR vs IMPEDANCIOMETRÍA

Del total de pacientes con IE realizada, tenían un TIS previo el 45% de ellos (53/117). De estas 53 pruebas el 39.7% pertenecen al grupo de pacientes con síntomas atípicos, mientras que la mayoría el 60.3% pertenecen al grupo de síntomas digestivos (Figura 45).

El TIS tiene una gradación acorde a donde alcanza la papilla de bario en el esófago, de este modo, cuando se indica que el paciente tiene un RGE grado I: la papilla alcanza tercio inferior, grado II es el tercio medio, grado III-IV llegan hasta el tercio superior.

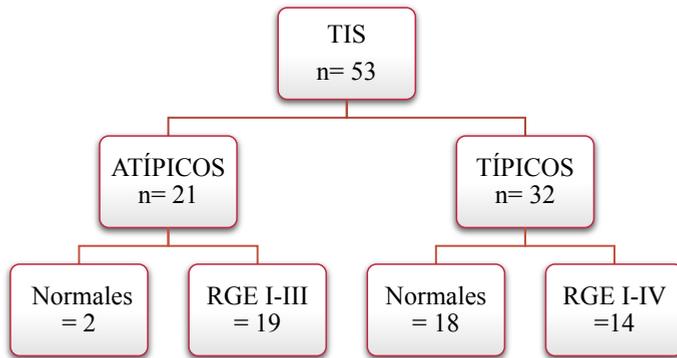


Figura 45: Distribución de los resultados de TIS en todos los pacientes, acorde a los síntomas iniciales.

Al contrastar los resultados del TIS con el resultado de la IE, vemos que la concordancia es muy baja, así para el total de TIS patológicos (17 casos) existen 55 IE consideradas patológicas. Además, hasta 9 casos donde el TIS es normal, y la IE es patológica. La concordancia entre aquellos pacientes en los que se ha realizado el TIS y la IE por síntomas se encuentra en las figuras 46-47.

Entre los pacientes con síntomas atípicos, hasta un 38% de los pacientes tienen un TIS alterado con IE normal, y un 5% tienen IE patológica con TIS normal. Por tanto, la concordancia entre el resultado del TIS y la IE es baja.

Mientras que en los pacientes con síntomas típicos no existe concordancia entre las pruebas, puesto que hasta un 25% con IE normal tienen TIS alterado, y otro 25% tienen IE patológica con TIS normal.

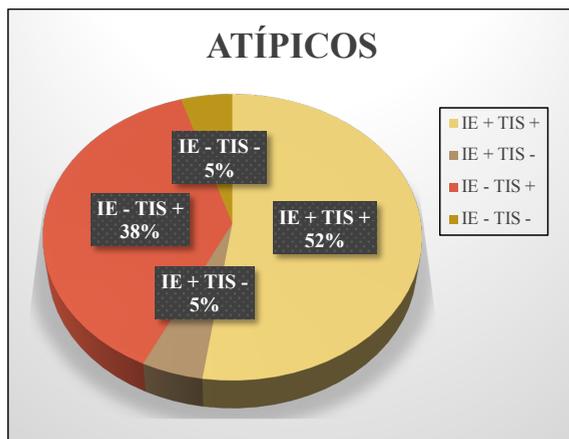


Figura 46: Concordancia entre aquellos pacientes atípicos con TIS realizado (+: patológico; -: normal) vs el resultado de la IE (+:patológica; -: normal).

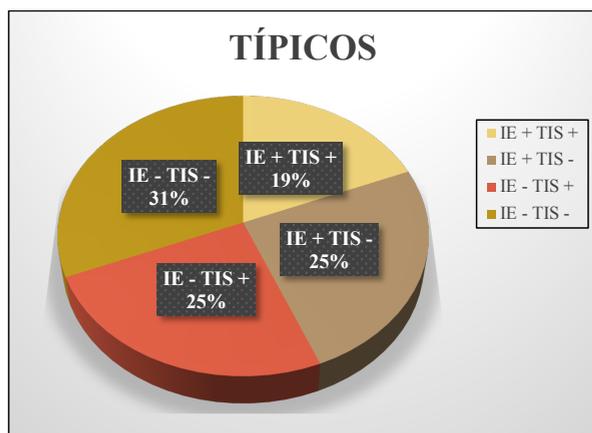


Figura 47: Concordancia entre aquellos pacientes típicos con TIS realizado (+: patológico; -: normal) vs el resultado de la IE (+: patológica; -: normal).

5.7.1.2.- FIBROBRONCOSCOPIA versus IMPEDANCIOMETRÍA

Entre los pacientes con síntomas respiratorios, 22 tenían realizada una broncoscopia/laringoscopia; de ellos 27% pertenecían al HULAFE, y el 73% restante pertenecían al HCU, pero todos habían sido valorados por un servicio de Neumología Pediátrica. No hay ningún paciente con síntomas digestivos que tuviera realizada broncoscopia.

Entre las broncoscopias: 3 tenían resultado normal, 14 mostraban signos indirectos definidos como edema y/o eritema de aritenoides, 1 mostraba nódulos vocales, 2 pacientes se diagnosticaron de broncomalacia, y 1 de ellos tenía una estenosis/bronquio aberrante.

La concordancia entre el resultado de la broncoscopia y la IE es baja, sólo el 41% de las broncoscopias patológicas tienen IE alterado, de ellas el 90% corresponden a signos indirectos y el resto es el paciente con bronquio aberrante (Figura 48).

Además, entre los pacientes con broncoscopia realizada, y TIS realizado, podemos ver que tampoco existe concordancia con el resultado de la IE, puesto que, el 50% de los pacientes con TIS y broncoscopia alterado tienen IE patológica, y el otro 50% tienen IE normal. De todas maneras, sólo 4 pacientes tenían ambas pruebas realizadas.

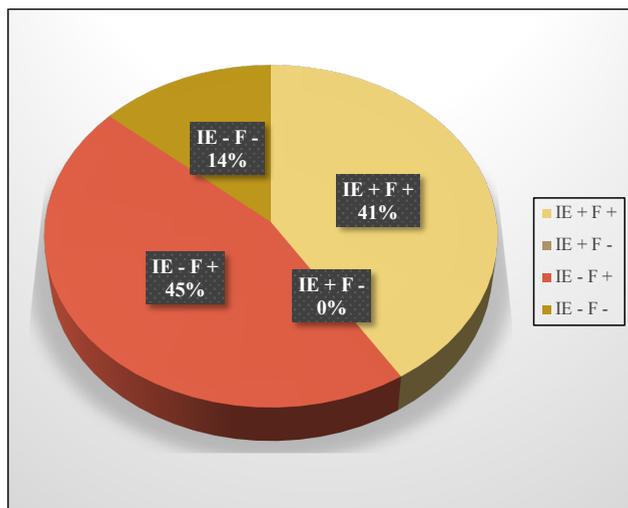


Figura 48: Concordancia entre el resultado de la IE (+: patológica; -: normal) y la broncoscopia (F + : patológica; F - : normal).

No existe una buena correlación entre las pruebas, se observa que, entre aquellos pacientes con broncoscopia patológica, hasta un 45% tienen IE normal. Los pacientes con broncoscopia realizada e informada de normal también tienen IE normal. Todos los pacientes con IE alterada y broncoscopia realizada con resultado patológico coinciden (41%).

5.7.2.- ANÁLISIS TRATAMIENTO

De los 117 pacientes a los que se realizó la prueba, 81 (69.2%) llevaban tratamiento antes de realizarse la misma (pre-IE), perteneciendo el 57% al grupo de síntomas atípicos. Cabe destacar que, en este grupo de pacientes, el tratamiento prescrito para el RGE había sido realizado por el neumólogo pediátrico que seguía al paciente, y que en ninguno de los casos habían recibido atención por parte del gastroenterólogo pediátrico antes de realizar la IE. La distribución de los fármacos utilizados en cada uno de los grupos se describe en la tabla 25.

<i>ATÍPICOS (n = 69)</i>	<i>TÍPICOS (n = 48)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ranitidina 150 mg/d (1.5%) ▪ Omeprazol 1mg/kg/d ó 20 mg/d (58%) ▪ Pantoprazol 15mg/d (2.9%) ▪ Domperidona 0.25 mg/kg/8-12h (1.5%) ▪ Omeprazol + domperidona (2.9%) ▪ Sin tratamiento (33.3%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Omeprazol 1mg/kg/d ó 20 mg/d (41.7%) ▪ Esomeprazol 20 mg/d (14.6%) ▪ Omeprazol + Domperidona (14.6%) ▪ Ranitidina 150 mg/d (2.1%) ▪ Sin tratamiento (27%)

Tabla 25: Distribución de tratamiento en los pacientes de ambos grupos antes del resultado de la IE.

Tras la realización y resultado de la IE, se cambió el tratamiento de los pacientes de forma individualizada, en general, se pudo suspender el tratamiento en todos aquellos pacientes con síntomas extradigestivos e IE normal, y en aquellos con síntomas digestivos con IE normal también se suspendió a excepción de 5 pacientes: un paciente varón de 2.8 años, con clínica de vómitos, en tratamiento con IBP previo a la IE y que a pesar de la normalidad de la prueba, los padres prefirieron mantener la medicación unos meses más y aunque finalmente se retiró, no se hizo en el momento de dar los resultados a la familia, dos varones uno de 7 meses y otro de 4.3 años, ambos con clínica de vómitos y tratamiento de IBP más procinético, tras resultado de IE se retiró el IBP pero se mantuvo el procinético, una mujer de 12.3 años con clínica de epigastralgia, se suspendió el tratamiento con IBP pero se cambió a ciproheptadina, y finalmente un varón de 1.5 años que llevaba tratamiento con IBP y un procinético previo a la IE se suspendió inicialmente el procinético y se mantuvo con IBP. Este último paciente presentó una clínica muy tórpida, y finalmente se diagnosticó de esofagitis eosinofílica.

Entre aquellos pacientes con síntomas respiratorios e IE patológica (n = 33 pacientes) y para aquellos con síntomas digestivos (n = 22), tras la IE se realizó una serie de recomendaciones en cuanto al manejo del tratamiento médico (Tabla 26). Cabe señalar, que entre los pacientes con síntomas digestivos en 1 caso se decidió no tratar, la paciente en cuestión padecía rumiación y asociaba artrogriposis distal, en el momento de la IE, estaba alimentándose por sonda nasogástrica, y de acuerdo con el equipo médico de Pediatría General, se decidió esperar a inicio de tratamiento. Entre los pacientes con síntomas respiratorios, hasta en 5 ocasiones no se inició tratamiento a pesar de IE patológica: 1 paciente varón con laringitis (11.6 años) que había llevado tratamiento con IBP y que tras la IE se encontraba mejor y los padres decidieron no reintroducir el fármaco. 2 pacientes mujeres con asma con poco tiempo de evolución de los síntomas (5 meses), una de ellas (10.2 años) había llevado tratamiento previo con IBP, pero la IE mostraba reflujo de predominio débilmente ácido y se decidió suspenderlo de acuerdo con los padres y no iniciar ningún tratamiento, la otra paciente (13.3 años) no había llevado ningún tratamiento, pero refería mejoría clínica tras la IE y se decidió ver evolución. Los otros dos pacientes eran un varón (8.8 años) y una mujer (12.3 años), con síntoma principal de tos, ambos habían llevado tratamiento previo con IBP, el varón con poco tiempo de evolución (4 meses) refería que se encontraba mejor y preferían esperar evolución, y la otra paciente con tos crónica tenía unas cifras de reflujo muy en el límite de la normalidad (números de reflujo totales 73) y como ya había llevado tratamiento sin notar mejoría decidieron no iniciar tratamiento.

El fármaco más frecuentemente utilizado en los dos grupos, que son los IBP, tanto administrado sólo como administrado con procinético, tras el resultado de la IE, se pudo suspender el mismo en 48 pacientes, lo que implica un ahorro del fármaco hasta en el 61.5% de los mismos (Figura 49-51).

<i>ATÍPICOS (n = 33)</i>	<i>TÍPICOS (n=22)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procinéticos (21.2%) <ul style="list-style-type: none"> - Cisapride (14.2%) - Cidine (28.6%) - Eritromicina (28.6%) - Domperidona (28.6%) ▪ Omeprazol + domperidona (6.1%) ▪ Omeprazol + eritromicina (3.1%) ▪ Ranitidina + domperidona (3.1%) ▪ IBP (51.5%) <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de dosis (53%) - Inician omeprazol (35%) - Cambio a esomeprazol (6%) - Cambio a omeprazol (6%) ▪ Sin tratamiento (15%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Procinéticos (18.2%) <ul style="list-style-type: none"> - Eritromicina (75%) - Domperidona (25%) ▪ Omeprazol + domperidona (13.6%) ▪ Dieta exenta de PLV (4.5%) ▪ IBP (59.2%) <ul style="list-style-type: none"> - Aumento de dosis (85%) - Cambio a esomeprazol (15%) ▪ No tratamiento por patología de base (4.5%)

Tabla 26: Farmacología tras realización de IE, en los pacientes con IE patológica acorde a los síntomas.

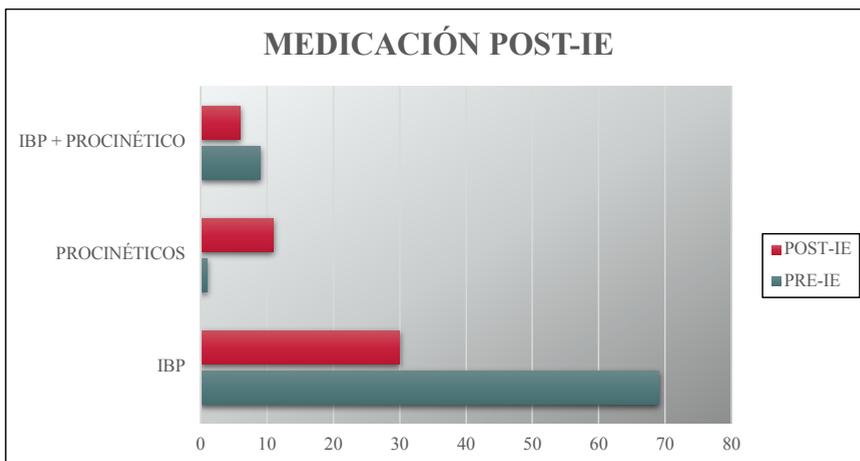


Figura 49: Comparación entre la medicación principal pre y post realización de la IE en el global de pacientes.

Se puede ver cómo hay una gran disminución del tratamiento con IBP tras la IE, y también cómo aumenta la prescripción de procinéticos, para aquellos pacientes con predominio de reflujos débilmente ácidos y no ácidos.

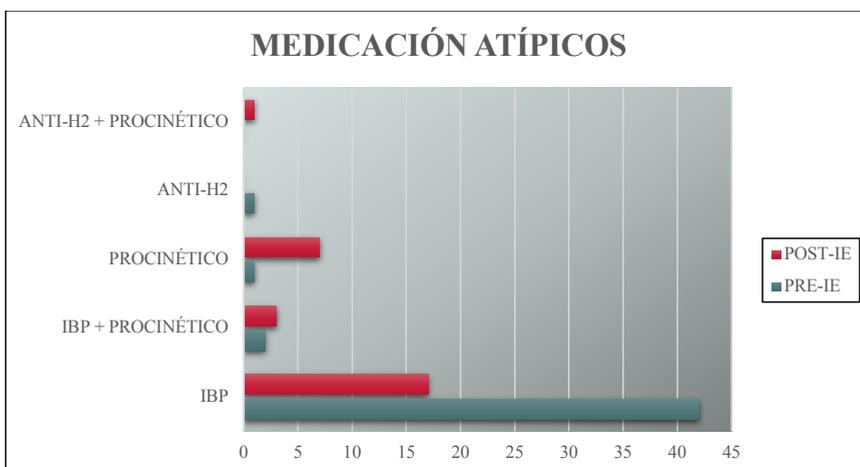


Figura 50: Comparación y evolución de la medicación prescrita en el grupo de los pacientes que llevaban tratamiento con síntomas extradigestivos acorde al resultado de la IE.

En este grupo de pacientes aumenta el tratamiento con procinéticos y disminuye el tratamiento con IBPs.

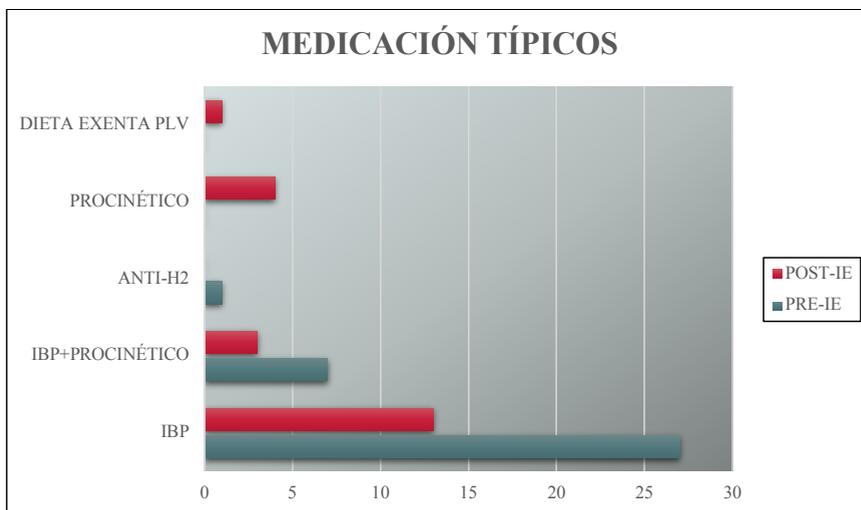


Figura 51: Comparación y evolución de la medicación prescrita en el grupo de los pacientes que llevaban tratamiento con síntomas digestivos acorde al resultado de la IE.

Aumenta de forma clara el tratamiento con procinéticos y también disminuye el tratamiento con IBPs. Una de las pacientes se inicia dieta exenta de PLV, suspendiendo el anti-H2 previo que llevaba, se le ofreció tratamiento con procinético pero lo rechazaron, optando por esta pauta.

5.7.3.- SEGUIMIENTO EVOLUTIVO DE LOS PACIENTES

A todos los pacientes, se les ofreció una visita posterior a los 3 meses, para valorar cómo había ido el cambio y/o suspensión del tratamiento, de todos ellos 17 pacientes no acudieron a la visita, por tanto, sólo se valoran los 100 pacientes restantes. Los 17 pacientes de pérdida (14.5%), son todos con resultado de IE normal, 15 pacientes pertenecen a clínica extradigestiva y 2 a síntomas digestivos.

La valoración en la consulta de Medicina Digestiva Infantil, consistía en que los padres y/o paciente en caso de ser suficientemente mayor, explicaba si sus síntomas estaban mejor, había una mejoría leve, no había cambios/no mejoría, o se había resuelto el problema (Figuras 52-53).

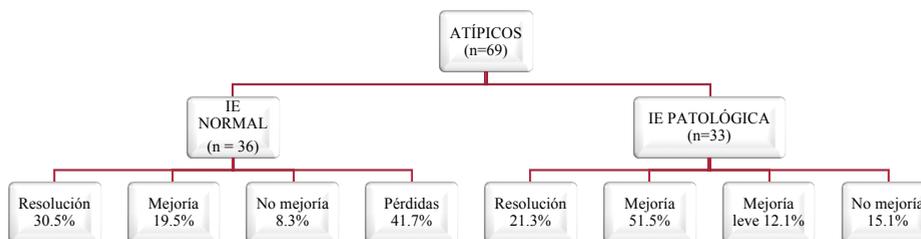


Figura 52: Evolución tras cambio de tratamiento en el grupo de pacientes con síntomas extradigestivos. A destacar las pérdidas de pacientes en el grupo de IE normal que no acudieron a la visita programada, mientras que en las IE patológicas existe un 84.9% de respuesta.

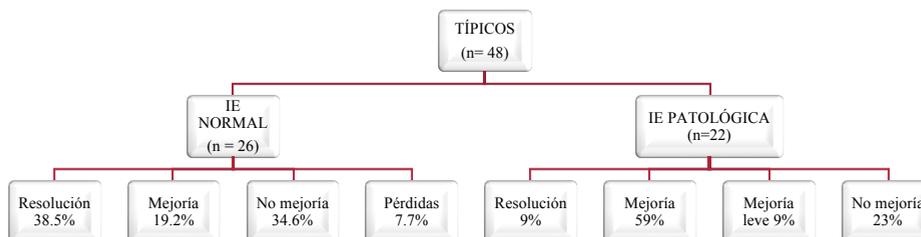


Figura 53: Evolución tras cambio de tratamiento en el grupo de pacientes con síntomas digestivos. En aquellos pacientes con IE patológica, existe un 77% con mejoría y/o resolución de los síntomas a los 3 meses de seguimiento, mientras que en los pacientes con IE normal también se observa una buena respuesta en hasta casi el 60% de los mismos.

En aquellos pacientes que tuvieron evolución tórpida, o no presentaron mejoría, o en algún caso que cambiaron los síntomas, se solicitó una endoscopia digestiva alta, con los siguientes resultados:

- 2 pacientes se diagnosticaron de Esofagitis Eosinofílica: ambos tenían una impedanciometría normal. Uno era un varón de 1.5 años con sospecha clínica de RGE por rechazo de alimentación y regurgitaciones, y el otro era un varón de 10.1 años con alergia alimentaria múltiple y clínica de asma.
- 10 pacientes con resultado normal en la EDA: 5 tenían IE normal dentro del grupo de síntomas digestivos, y los otros 5 tenían IE patológica (2 atípicos, 3 típicos).
- 11 pacientes con diagnóstico de Esofagitis Leve (grado 1): 2 tenían IE normal en el grupo de síntomas digestivos, los otros 9 tenían IE patológica (5 atípicos, 4 típicos).
- 3 pacientes con diagnóstico de Esofagitis moderada (grado 2-3): todos con IE patológica (1 atípico, 2 típicos).

Finalmente, los dos pacientes con síntomas típicos + IE patológica + esofagitis moderada, en el seguimiento evolutivo acabaron siendo sometidos a una funduplicatura quirúrgica. Las dos pacientes eran mujeres, una de ellas tenía 9.4 años en el momento de realizar la IE, pero llevaba 2 años con síntomas de pirosis, y era refractaria al tratamiento con IBP, tras la realización de la IE se aumentó dosis, pero seguía con síntomas, por lo que finalmente se decidió cirugía. La otra paciente presentaba rumiación desde el nacimiento, se hizo la IE a los 1.6 años, y a pesar de tratamiento médico con IBP con procinéticos tuvo evolución tórpida por lo que se tuvo que realizar la funduplicatura. Ambas pacientes tenían realizado un TIS normal antes de realizarse la IE.

Etna Masip

DISCUSIÓN

"Me encanta la discusión. Me encanta el debate. No espero de nadie que simplemente se siente ahí y esté de acuerdo conmigo; ese no es su trabajo"

M. Thatcher

6.- DISCUSIÓN

6.1.- CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

En cuanto a la población estudiada, casi todos los pacientes provienen del HULAFE, pero también existe un 23% que proviene del HCU, siendo estos últimos todos de la consulta de Neumología Pediátrica. No existen diferencias en cuanto a la distribución por género, siendo mínimamente mayor en hombres con un 52%.

Hay una mayor población de pacientes con síntomas extradigestivos (59%), esto es, todos aquellos que provenían de las consultas de Neumología de ambos hospitales, y con síntomas principales como tos, asma de evolución tórpida y/o laringitis de repetición. Esto no es extraño, dado que uno de los objetivos de este trabajo era la realización y valoración de IE en pacientes con clínica extradigestiva, además, el estudio de RGE en población con síntomas atípicos es una de las indicaciones más claras para la realización de esta técnica (1, 45, 46, 103).

El 41% restante de la población presenta síntomas típicamente digestivos, como epigastralgia, pirosis, vómitos y/o rumiación. El diagnóstico de reflujo en la población con estos síntomas es generalmente clínico, y además en la población adolescente se indica un ensayo terapéutico con tratamiento médico previo a realizar cualquier exploración complementaria, por lo que en general, cuando se solicita una IE en estos pacientes es de forma más seleccionada. También hay que destacar que en la población afectada por estos síntomas encontramos mucha más comorbilidad que en los pacientes con síntomas atípicos, de hecho, en nuestra serie, hasta el 18.8% de los pacientes presenta alguna enfermedad asociada. Esto coincide con la importancia de descartar ERGE en pacientes con factores de riesgo, siendo uno de ellos la afectación neurológica como la epilepsia o la PCI, dada la elevada incidencia de reflujo en pacientes con estas características (107), y que de acuerdo a las guías ESPGHAN (108), está indicado realizar

una impedancia-pH metría como prueba objetiva, dado que en estos pacientes es muy difícil valorar el RGE, ya que no expresan bien los síntomas.

En cuanto a la distribución por edades, vemos que hay menos población en el grupo de menores 2 años, y las indicaciones principales para el estudio de RGE son síntomas de apnea, o vómitos de repetición. Es el grupo más numeroso el de 2-10 años, que son en su mayoría, pacientes con síntomas respiratorios, y los más mayores en cambio vuelven a presentar síntomas digestivos, principalmente pirosis y/o epigastralgia. Esto coincide con la epidemiología y evolución natural de la enfermedad, tal y como describió Nelson et al (21), que vieron que los adolescentes, refieren más síntomas de pirosis y epigastralgia frente a los niños, donde es más frecuente síntomas como la regurgitación. Por tanto, los síntomas de RGE están relacionados con la edad del paciente.

Un 27.5% de pacientes del estudio presentan alergias alimentarias, siendo la más frecuente la APLV, y esto ocurre en ambos grupos (con síntomas típicos o atípicos). No es extraño que entre los pacientes con sospecha de RGE exista alergia alimentaria, sobre todo APLV, como es nuestro caso, ya que en algunas series la coexistencia entre ambas enfermedades puede variar del 16%-55% (46). De hecho, en un estudio de Borrelli et al. realizado en 17 pacientes con sospecha de APLV y RGE, la exposición a la leche de vaca, aumentaba no sólo el número de episodios de reflujos, sino que también aumentaba el de débilmente ácidos (109), lo que puede sugerir que el RGE puede incluso estar inducido por la APLV. De todas maneras, del mecanismo por el cual la alergia alimentaria puede favorecer el RGE se sabe poco, se cree que existen reacciones de hipersensibilidad producidas por los antígenos de la proteína de leche de vaca que pueden inducir dismotilidad gastrointestinal, lo que origine un retraso del vaciamiento gástrico y por tanto, una anormal secreción ácida gástrica (109).

Al comparar nuestros dos grupos de pacientes, los que presentan síntomas típicos o digestivos, y los atípicos o extradigestivos, no observamos ninguna diferencia en cuanto a la edad, talla e IMC, así como tampoco en los z-scores para los mismos. Sí se objetiva diferencia en cuanto al tiempo de evolución de los síntomas antes de la realización de la IE, de modo que en los pacientes con síntomas digestivos se realiza o se solicita antes la IE, esto se puede explicar de varias formas: en aquellos pacientes en los que se ensaya tratamiento médico de forma inicial y siguen presentado síntomas de RGE, o bien, como en nuestra serie, existe comorbilidad asociada, como pacientes con patología neurológica y que no pueden expresar de forma adecuada los síntomas de RGE. De todas maneras, aunque este dato es significativo, tampoco es muy fiable, puesto que depende de la memoria de los padres obtenida en la anamnesis, por lo que puede haber cierto sesgo en la información.

6.2.- IMPEDANCIO-PH METRIA ESOFÁGICA

Todas las pruebas que se realizaron en el periodo de estudio fueron consideradas válidas, ya que cumplían con el criterio de registro de horas, y se habían eliminado de forma manual los artefactos, esto contrasta con diversos artículos en los que existe una importante pérdida de pacientes, como en el estudio de Salvatore et al (110), donde se pierden hasta 40 pacientes, o en el estudio de Loots et al (111), donde se perdían hasta 30 pacientes, todos ellos generalmente por causas técnicas. En nuestro caso, todos los pacientes tenían las mismas horas de registro sin diferencias entre los grupos, no perdiendo ningún paciente por causas técnicas, si bien es cierto, en el análisis posterior de los síntomas se excluyen 25 pacientes de ese análisis por no registrar síntomas durante la prueba.

De todas las IE realizadas, se consideraron con resultado anormal el 47%, esto es superior al estudio del grupo alemán liderado por Pilic (101), donde en una gran cohorte de pacientes

pediátricos, sólo encontraron patológicas un 38.5% de las IE realizadas. En este sentido, dentro de las patológicas, también encontraron que las IE realizadas a pacientes con síntomas respiratorios eran más frecuentes, como ocurre en nuestro caso, que hasta el 60% de las IE patológicas pertenecen al grupo de atípicos, mientras que sólo el 40% lo son del de típicos, acorde a los criterios diagnósticos utilizados con el EURO-PIG (102).

La característica principal de la IE, es su capacidad para detectar cambio de la impedancia eléctrica en dos electrodos adyacentes, si a esto se le añade un sensor de pH, obtenemos la característica del reflujo, es decir, si es un reflujo ácido o no ácido, nos permite discernir entre reflujo gaseoso o líquido, y la distribución del mismo (112). La utilidad de esta técnica ha quedado demostrada ampliamente, tanto en adultos como en niños a cualquier edad (90), de hecho, López-Alonso et al (113) describieron una cohorte de 21 neonatos prematuros asintomáticos a los que se les realizó la IE, y se observó que la mayoría de los eventos de reflujo eran débilmente ácidos (73%), mientras que sólo el 25% de los mismos eran ácidos, esto no hubiera sido posible sin la realización de la impedancio-pH metría, dado que todos esos eventos con $\text{pH} > 4$ no se hubieran podido detectar. Esto mismo, objetivamos en nuestro trabajo, de manera que hasta el 51.6% del total de eventos detectados pertenecen a reflujos no ácidos, siendo 45.9% débilmente ácidos, y 5.9% no ácidos. Que la frecuencia de reflujos no ácidos, con $\text{pH} > 7$, sea poca, también se ha observado en otros estudios, sobre todo en aquellos estudios realizados en adultos sanos con el objetivo de obtener valores de normalidad en la IE (114-5).

En cuanto a los eventos de reflujo detectados por pHmetría, se detectaron un número total de 5106, pero de ellos destaca que el número de eventos de pH no relacionados con reflujo es de hasta casi el 50%, y de hecho al compararlo con aquellas impedancio-pH consideradas normales, existen diferencias significativas, de manera que aquellos pacientes con IR patológico, muestran mayor tasa de eventos sólo de pH que aquellos con IR normal. Se ha discutido si la presencia de estos eventos debe incluirse en el informe de las IE, de hecho, la prevalencia de estos eventos

está descrita entre un 2-70% (116), pero en el estudio de Rosen (106), se objetivó que incluir estos episodios aumentaba la sensibilidad de la técnica, y en el estudio de Wenzl (90), se reportan con una frecuencia de 39.3%. En nuestro trabajo, la presencia de estos eventos representa hasta casi el 50% de los eventos detectados por pHmetría, algo más que en los trabajos previamente descritos. De causa hasta el momento poco conocida, existen algunas teorías que lo podrían explicar, como que la extensión del reflujo sea demasiado corta, de manera que sólo alcance el sensor de pH, o que el volumen del reflujo sea mínimo y no sea suficiente para que exista una diferencia eléctrica entre los canales de impedancia y, por tanto, no sean detectables (106). A pesar que la IE aporta mucha información, el mantenimiento del sensor de pH en la misma, posiblemente sigue ofreciendo ciertos datos que no se pueden obviar.

En cuanto a los resultados de pH, no hay diferencias en cuanto a las características principales entre los grupos típicos o atípicos: reflujo más largo, menor pH alcanzado, o índice de reflujo, ni en el global de todas las IE, ni seleccionando sólo las IE consideradas patológicas.

Al comparar las medias de eventos de reflujo detectados por la IE contra el pH, se obtienen diferencias significativas, de manera que la IE detecta más eventos de RGE que el sensor de pH. Este hecho es debido a la mayor capacidad diagnóstica de la impedanciometría al incluir todos aquellos eventos de reflujo con $\text{pH} > 4$. Si comparamos sólo los pacientes con IE patológicas, también se confirma que la IE es capaz de detectar mejor los eventos de reflujo que la pHmetría, tanto el grupo de pacientes típicos como en el de los atípicos. De hecho, si nos fijamos en números absolutos, en nuestra serie, se hubieran diagnosticado de reflujo por pHmetría hasta 22 pacientes, mientras que por IE se han diagnosticado hasta 55, esto significa que la capacidad diagnóstica de la IE es 2.5 veces superior a la de la pHmetría. En el estudio de Francavilla (116), se describía que la capacidad diagnóstica de la IE era de 2 veces superior, y que se recomendaba su utilización para el diagnóstico de primera línea del RGE. En nuestro trabajo, también se observa que todos los pacientes con IR patológico, tiene también IE

patológica, de modo que ningún paciente se hubiera dejado de diagnosticar al realizar la IE, pero sí al contrario, si sólo se hubiera realizado pHmetría, hasta 33 pacientes se hubieran dado de normalidad en la prueba, cuando por las características del reflujo son patológicas.

El hecho de que la IE sea capaz de caracterizar mejor el reflujo, cobra importancia en el grupo de menor edad, porque el número de reflujos ácidos aumenta con la edad, lo que también se objetiva en nuestra serie, esto generalmente, es debido a la alimentación más frecuente de los pacientes lactantes, y al tipo de ingesta con predominio de lácteos, que ocasiona un efecto de tampón o neutralización del pH sobre todo en el periodo postprandial, que es donde aparecen principalmente los reflujos (54,116-118). En nuestro trabajo, de todos los pacientes menores de 2 años, sólo 1 paciente presenta IR patológico, mientras que los pacientes pequeños con IE patológica presentan una media de reflujos débilmente ácidos considerablemente mayor que lo reflujos ácidos, confirmando que en los pacientes lactantes es de mayor utilidad la investigación del RGE mediante IE. Por lo tanto, parece lógico seleccionar esta técnica en pacientes pequeños para mejorar su rentabilidad diagnóstica.

Otro de los parámetros que nos permite estudiar la IE, es el aclaramiento esofágico, o el tiempo de contacto del bolo con el esófago. Durante este proceso el material que se ha refluido en el esófago, es devuelto al estómago, bien por una peristalsis primaria producida al tragar, o bien como una peristalsis secundaria inducida por los receptores mecánicos esofágicos que se activan con la distensión esofágica. Estudios previos en pacientes adultos, indican que el tiempo de aclaramiento esofágico y el volumen del mismo, puede jugar un papel en la aparición de síntomas respiratorios, principalmente en la tos crónica, aunque en algunos estudios afirman que sólo se debe a reflujos ácidos (119), en otros parece que no existen diferencias (120). En nuestro trabajo, no se observan diferencias en cuanto al tiempo de aclaramiento entre los pacientes con síntomas típicos o atípicos. Esto se puede deber a que no tenemos un número suficiente de pacientes con tos crónica, o bien que el aclaramiento esofágico del paciente pediátrico dado que

no tiene características de ácido puede ser más efectivo que en el paciente adulto. El aclaramiento esofágico depende no sólo del volumen refluido, sino también del aclaramiento químico, que implica la neutralización del reflujo ácido al pH fisiológico de antes del evento de reflujo, y esto se ha visto que en pacientes lactantes puede llegar a ser hasta seis veces más prolongado (121). En nuestra serie, tampoco se encuentra una correlación entre el aclaramiento y la edad, dado que tanto para el grupo de los típicos como los atípicos, la correlación es prácticamente nula, aunque existe una leve tendencia de mayor tiempo de aclaramiento a mayor edad en los pacientes con síntomas atípicos, es tan mínima que no se considera significativa, pero una de las limitaciones es el escaso porcentaje de pacientes lactantes, que ocasiona una gran dispersión en la muestra.

6.3.- IMPEDANCIOMETRÍA Y EDAD

Se decidió dividir los pacientes en tres categorías acorde a la edad, esto es debido a que si nos fijamos en la epidemiología y síntomas del RGE, estos se describen acorde a la edad, de modo que los pacientes lactantes tienen un predominio de síntomas irritabilidad, llanto, regurgitaciones y/o vómitos, mientras que en los pacientes de 2-10 años predomina el rechazo de alimentación, disfagia o pirosis, y los más mayores o adolescentes presentan preferentemente síntomas de epigastralgia y regurgitaciones (1,30,46,122).

El grupo de pacientes de menores de 2 años es el que tiene menor representación en nuestro trabajo, siendo sólo el 11% del total, pero de ellos, el 50% de las IE realizadas son patológicas, de modo que es un grupo en los que la IE se solicitó de forma muy dirigida, y de hecho, a todos los pacientes en los que se hizo el estudio por síntomas extradigestivos, como apnea o bronquiolitis, tienen IE alterada, mientras que el resto lo son por síntomas digestivos, incluyendo 1 paciente con artrogriposis distal.

En los dos pacientes con síntomas de apnea el SAP es positivo, de modo que se pudo correlacionar las apneas con RGE. La asociación entre apneas y presencia de reflujo en niños no está bien definida, pero en el estudio de Wenzl et al.(54), ya se vio que un tercio de las apneas ocurrían 30 segundos antes o después que el RGE, y que además se correlacionaban con reflujos no ácidos ($\text{pH}>4$); mientras que en la revisión de Smits et al. (53) concluían que no existe suficiente evidencia, dado que la presencia de RGE es universal en pacientes lactantes y que a la asociación con las apneas puede ser fruto de la casualidad. En nuestro trabajo en ambos casos de lactantes con apnea sí se pudo correlacionar con RGE, además 1 de ellos tenía IR patológico pero el otro no, esto nos indica que, en este tipo de pacientes, al menos en nuestro caso, la realización de IE ha sido superior al estudio sólo de pHmetría, y también nos muestra la relevancia de la asociación de los eventos con los síntomas.

En cuanto al resto de pacientes de mayor edad (todos los mayores de 2 años), en nuestro trabajo, tenemos más niños con síntomas atípicos a los que se solicitó IE, que pacientes con síntomas típicos, esto no es extraño, dado que los pacientes más mayores ya expresan los síntomas, y por tanto, en aquellos pacientes que refieren pirosis, o epigastralgia, o síntomas compatibles con RGE, de acuerdo a las guías clínicas se pauta tratamiento de forma inicial y no se realizan exploraciones complementarias (1).

Al realizar el estudio ANOVA para ver si existen diferencias en cuanto a las características del RGE según grupo de edad, vemos que sí existen diferencias estadísticamente significativas al valorar todas las IE, de modo que existen mayor número de reflujos ácidos en cuanto mayor es el paciente, esto ya se ha comentado previamente, y que seguramente se explica por el efecto tampón del pH de los alimentos en los pacientes más pequeños, al realizar el estudio logarítmico entre edad y reflujo ácido, también objetivamos el mismo efecto.

En cuanto a los reflujos caracterizados como débilmente ácido, también se objetivan diferencias entre los tres grupos de pacientes, de modo que el grupo de <2 años, tiene una media de reflujos débilmente ácidos mayor que los otros grupos de edad. En cambio, esto no se ve en los reflujos no ácidos, donde no se hay diferencias, pero esto último es posible que sea dado el escaso número de reflujos no ácidos existentes en la serie.

Cuando se valoran sólo las IE con resultado patológico, aunque no existen diferencias significativas entre los tres grupos de edad, sí se puede ver que en el grupo de menores de 2 años, pasa igual que previamente, tienen menor número de reflujos ácidos y mayor número de débilmente ácidos, existiendo muy pocas diferencias entre los grupos B y C.

Los estudios logarítmicos de correlación entre edad y reflujos débilmente ácidos, no nos dan ninguna correlación, impresiona de tendencia a que cuanto mayor es el paciente menor presencia de reflujos débilmente ácidos, pero no de forma significativa. Curiosamente, sí se objetiva una tendencia a que, en los pacientes adolescentes, existe mayor número de reflujos no ácidos ($\text{pH}>7$), siendo estadísticamente significativo, pero dado el escaso número de estos, y que existe una gran dispersión en la muestra, es un resultado que hay que tomar con cautela.

La presencia de reflujos débilmente ácidos en todas las edades, y en todos los pacientes con síntomas típicos y atípicos, cobra relevancia en cuanto a que sólo la IE puede detectar estos eventos, pero además es de mayor importancia en aquellos grupos donde existe una limitación en cuanto a la expresión de los síntomas, que en nuestro caso serían el grupo A y B. De acuerdo a las últimas guías ESPGHAN (1), la descripción subjetiva de los síntomas de RGE en aquellos niños menores de 8-12 años no debe tomarse en cuenta porque suelen ser muy inespecíficas. La mayoría de cuestionarios relacionados con RGE no han sido validados en niños, y frecuentemente utilizan datos o frases del adulto para valorar síntomas pediátricos (122). De hecho, muchos cuestionarios muestran poca correlación con la histología o con los resultados de pH-metría,

sobre todo en niños, así como tienen poca especificidad para predecir severidad (122-123). Aunque algunos cuestionarios sí se han validado y pueden ser útiles en el contexto de ensayos clínicos (124), en general no se utilizan en la práctica clínica diaria. De acuerdo a las opiniones de expertos, los pacientes de menor edad son capaces de comunicar síntomas como dolor, pero la descripción, localización e intensidad del dolor es muy poco valorable hasta prácticamente la adolescencia (125). De ahí la necesidad de encontrar una prueba que aporte la mayor información posible en los grupos de menor edad.

6.4. - ALCANCE PROXIMAL

Al valorar el porcentaje de reflujos que alcanzan el electrodo más proximal, vemos que en los pacientes con síntomas típicos la media es de 45.5%, y que además, al compararlos con los pacientes con IE patológica, en estos la media sube hasta casi el 55%, siendo estadísticamente significativo. Lo mismo ocurre con el alcance al electrodo medial, de modo que también en aquellos con IE patológica, la media es más elevada, hasta el 90%.

En cuanto a los pacientes con síntomas atípicos, con clínica respiratoria, también observamos lo mismo que en los pacientes con clínica digestiva, las IE consideradas patológicas tienen mayor alcance proximal y medial que las consideradas normales, con un alcance de hasta 54% y 88% respectivamente. Al comparar el porcentaje de alcance proximal entre los pacientes con síntomas típicos y atípicos, vemos que en aquellos con clínica digestiva el alcance es también con mayor de manera significativa.

La correlación entre la presencia de RGE y síntomas extradigestivos ha sido ampliamente estudiada. Existen múltiples hipótesis por las que el RGE podría favorecer la clínica respiratoria, entre ellas está la microaspiración ácida que podría inducir una broncoconstricción (48-49), para que se produzcan estas aspiraciones tanto el volumen como la altura del RGE juegan un papel importante. En nuestra serie se ha visto que el porcentaje de alcance proximal en las IE

consideradas patológicas es mayor que en las IE normales, siendo la media de reflujos que alcanzan el electrodo proximal de un 55%, esta cifra es similar, a los estudios realizados por Rosen (126) y Borrelli (49) en pacientes pediátricos con síntomas respiratorios, donde las tasas de reflujo que alcanzan el electrodo más proximal son del 40% y del 74% respectivamente. De todas maneras, aunque sí es significativo la presencia de reflujos que alcanzan el esófago proximal y que estos serían la causa de la microaspiración directa al pulmón y consecuentemente ser la causa de los síntomas, el 100% de los eventos de reflujo deberían alcanzar el electrodo proximal, y en la realidad esto no ocurre, de hecho, es poco más de la mitad. Por ello, aunque la microaspiración directa puede jugar un papel en la presencia de síntomas extradigestivos, no sería la única causa.

Al analizar cada síntoma principal por separado, es decir, aquellos pacientes en los que se ha solicitado la IE por síntomas de laringitis, tos, asma, u otros síntomas diferentes, se ha podido comprobar que, al hablar de tos crónica no existen diferencias entre aquellas IE patológicas y normales en cuanto al alcance proximal. Es decir, en nuestro caso, no hemos podido comprobar que aquellos pacientes con tos crónica + IE patológica tengan un mayor alcance proximal que aquellos niños con tos crónica + IE normal. Esto puede ser debido a que en nuestro caso todos los pacientes son pediátricos, ya que el rol de las microaspiraciones ha sido más estudiado en pacientes adultos (65-68), donde se ha podido correlacionar la asociación temporal entre evento de tos y reflujo. Lo mismo nos ocurre al subanalizar el síntoma de laringitis, donde no existen diferencias entre las IE patológicas y las normales. En cambio, al analizar aquellos pacientes con el síntoma principal de asma, sí objetivamos cambio, es decir, existe un mayor alcance proximal y medial en aquellos pacientes con IE patológica y asma.

La prevalencia de pacientes con asma y reflujo es muy amplia en los estudios realizados, y varía de un 20-80% (61), en parte porque la definición de asma no es la misma en todos los estudios. En nuestro caso, donde todos los pacientes son pediátricos y valorados por neumólogo

pediátrico, y en los que la definición y tratamiento del asma es la misma en todos los niños, la prevalencia de IE patológicas, y por tanto de RGE, entre los niños con asma es de 61%. Por otro lado, es cierto que los pacientes derivados para realización de IE están seleccionados y no son todos los pacientes con asma de una consulta, por tanto, existe un sesgo en la selección, así como tampoco tenemos un grupo control para poder confirmar que la presencia de RGE en este grupo sea mayor o menor. Lo que sí hemos podido encontrar, es que en aquellos pacientes en los que se ha considerado que existe RGE concomitante al asma, los eventos de reflujo alcanzan la columna entera de la sonda de forma estadísticamente significativa versus los pacientes con asma que no presentan RGE.

Es interesante que el caso de los pacientes con asma y RGE tengan reflujo proximal y medial, y los pacientes con laringitis no, cuando en teoría el RGE debería ser típicamente proximal, en caso de estar provocado por acción directa. Esto nos lleva a la conclusión que no sólo existen microaspiraciones en el caso de los síntomas extradigestivos, sino que existen otros mecanismos. Algunos estudios indican que la infusión de ácido en el esófago distal, puede actuar como inductor de broncoespasmo (126,127), pero también se ha descrito el papel del reflujo débilmente ácido y no ácido en pacientes con patología respiratoria y reflujo (49,68,69, 116). En nuestra serie, existe tanto reflujo ácido como débilmente ácido, por lo que nuestros resultados también estarían en la línea que el reflujo con $\text{pH}>4$, típicamente más del paciente pediátrico, también puede actuar como favorecedor de síntomas extradigestivos y no sólo el pH ácido.

En cambio, al analizar los síntomas típicamente digestivos, no vemos diferencias significativas en cuanto a la pirosis, vómitos o rumiación, y sólo existen diferencias en cuanto al alcance proximal en la epigastalgia, pero tampoco vemos diferencias en el alcance medial en este síntoma. Por tanto, impresiona que en el caso de los síntomas digestivos, que los eventos de reflujo alcancen el electrodo más proximal, es decir, que sean reflujos que abarcan todo el

esófago, no parece tener relación con el síntoma, y seguramente sea más la caracterización del evento de reflujo y no la altura lo que tenga mayor peso.

6.5.- SÍNTOMAS

Durante la realización de la prueba, los pacientes tenían que anotar los síntomas que habían presentado a lo largo de la prueba, porque a pesar de que presentaban en su vida diaria síntomas principales digestivos o extradigestivos, el día de la prueba podían presentar diferentes síntomas. Uno de los problemas principales fue que hasta el 21.3% de los pacientes no anotaron ningún síntoma el día de la prueba, de hecho, no presentar síntomas durante la exploración es una de las limitaciones de la técnica, y que hace plantearse que la técnica es mejor en aquellos casos en los que se realiza durante 48 horas y no sólo 24 horas, así como plantear que otros dispositivos para la monitorización del esófago pueden minimizar las interferencias con la vida diaria y el paciente pueda registrar sus síntomas reales, y no aquellos que puedan estar ocasionados por la presencia de un catéter intranasal (93-97).

Tras exclusión de los pacientes mencionados, se analizaron un total de 745 síntomas. En el grupo de los pacientes con síntomas digestivos, el síntoma que más se reportó en los grupos de los lactantes y pequeños fueron los eructos, y aunque puede tratarse de un síntoma como tal, la impresión es que es más provocado por la presencia del catéter que no porque los pacientes tengan eructos de forma habitual, del mismo modo la presencia de tos en estos casos también se considera como efecto adverso del catéter. En general, los pacientes inicialmente encuadrados en síntomas típicos, presentan con mayor frecuencia síntomas también digestivos a lo largo de la prueba, y los pacientes con síntomas atípicos muestran el síntoma de “tos”, claramente como el más frecuente en la prueba, representando hasta el 46% de los mismos, asimismo es el más frecuente en todos los grupos de edad.

Al determinar el número de reflujos que coinciden con cualquier síntoma en una ventana de tiempo de 2 minutos, podemos ver que la IE tiene mayor poder de detección de eventos comparado con la pH-metría que puede llegar a infraestimar la relación entre los reflujos y los síntomas. El hecho ya explicado anteriormente, que la pH-metría no sea capaz de detectar eventos de reflujo no ácidos, hace que tampoco pueda relacionar con síntomas aquellos eventos que no detecta.

Considerando que el SI (índice de síntomas) es positivo cuando es >50%, sólo 17.4% de los pacientes lo cumplen, pero aún así la detección de SI por impedanciometría es casi 3 veces mayor que la detección por pH-metría, tanto en los pacientes con síntomas típicos como atípicos. Estos resultados coinciden con estudios anteriormente publicados, y que demuestran que la superioridad de la IE para detectar la asociación con los síntomas puede llegar a ser hasta 6 veces superior que la pH-metría (109,116,126). De hecho, en nuestra serie, si sólo consideraríamos el reflujo ácido, detectado por pH-metría, la asociación de reflujo con los síntomas se reduciría a más del 60%. Esta superioridad en el SI también se objetiva en todos los grupos de edad en los pacientes con síntomas extradigestivos, y se mantiene sobre todo para los lactantes en el grupo de los síntomas digestivos. La importancia de estos resultados radica en que la pH-metría puede no ser suficiente para el estudio del RGE en niños con síntomas respiratorios, por lo que la IE debería ser el referente actual, dado que, como ya se ha visto, el reflujo no ácido también contribuye en la aparición de esos síntomas.

No obstante, en nuestro trabajo, muy pocos pacientes presentan los índices de síntomas positivos, si bien es cierto, una de las limitaciones encontradas es que se registraron muy pocos síntomas, por lo que se han incluido todos los pacientes, mientras que en otros trabajos, se excluye también a aquellos pacientes que no registran un mínimo de 5 síntomas en las 24 horas. Esto puede ocasionar que nuestros índices totales estén infraestimados al aumentar el número de

pacientes y no restringir a aquellos que, por ejemplo, sólo han anotado 1 síntoma durante toda la prueba.

El valor de SAP, o probabilidad de asociación con el síntoma, es uno de los parámetros más valorados para estudiar la relación entre los síntomas y el evento de reflujo. Se intentó ver la correlación entre el resultado de la IE y el SAP en ambos grupos de pacientes, encontrando múltiples discordancias, de modo que en el grupo de los típicos existe un 32% de IE patológicas con SAP normal, y esto es mayor en el grupo de los atípicos (37%). Si valoramos la asociación con el reflujo ácido, al valorar los pacientes con IR patológico también se objetiva muy baja concordancia, de modo que sólo el 29% de los pacientes con IR positivo también muestran SAP patológico. De todas maneras, estos valores pueden deberse a que los pacientes han anotado pocos síntomas durante la realización de la técnica, lo que puede llevarnos a una infraestimación de los datos.

En verdad, no parece existir ningún factor que nos indique si un paciente va a presentar reflujo y que éste se encuentre asociado a los síntomas, es decir, hay que valorar a cada paciente de forma individualizada. Ni la edad, ni el tipo de síntoma que presente están relacionados con el resultado de la técnica.

6.6.- EXPLORACIONES Y SEGUIMIENTO

Uno de los principales retos en el estudio del RGE es la escasa utilidad de las exploraciones complementarias. En general, la presencia de síntomas es suficiente para el diagnóstico, y no estaría indicado realizar ningún estudio más, a no ser que existan complicaciones, mala respuesta al tratamiento, o se sospeche otra entidad diferente al RGE. Existe una falta de consenso entre los pacientes pediátricos en cuanto al manejo inicial en el paciente pediátrico con sospecha de reflujo, y esto se acentúa cuando hablamos de pacientes con

síntomas extradigestivos, y en los que además, intervienen diferentes especialistas incluyendo neumólogos y otorrinolaringólogos.

Una de las exploraciones más tradicionalmente utilizadas es el tránsito intestinal superior, que de acuerdo a las guías clínicas, tiene su papel para valorar alteraciones anatómicas, pero no para el diagnóstico de reflujo. A pesar de eso, sigue siendo una prueba ampliamente solicitada, posiblemente por la sencillez y accesibilidad a la misma. En nuestra serie, hasta el 45% de los pacientes tenían realizada esta prueba antes de solicitar la IE, más en el caso de los pacientes con síntomas digestivos (60%).

En el grupo de los pacientes con síntomas respiratorios, el TIS fue solicitado por el neumólogo, en el 30% de los pacientes, de ellos el resultado fue patológico en el 90% de los mismos, lo que condujo a pautar una serie de tratamientos como los IBPs con las posibles complicaciones a largo plazo de este tratamiento sobre pacientes con este tipo de patología. Al comparar este resultado con el de la IE, se puede ver cómo existe una alta discrepancia entre resultados, de modo que el 38% de los pacientes con TIS patológico tienen una IE normal. Pero estos resultados son aún más llamativos en los pacientes con síntomas digestivos, donde sólo el 19% de los sujetos con TIS patológico también tienen la IE anormal. Todos estos resultados dispares nos hacen confirmar que la realización del TIS en el estudio del RGE tiene una única indicación que es la de descartar alguna malformación o anomalía anatómica, que además en toda nuestra serie no se encontró.

Dado que nuestros pacientes con síntomas respiratorios provienen del servicio de Neumología pediátrica, hasta un 32% de los mismos, tenían realizada una fibrobroncoscopia previa a la IE en contexto del estudio de su patología respiratoria. De ellas, el 64% se informaba como edema/eritema de aritenoides, y se orientaba este hallazgo como secundario a un reflujo gastroesofágico. De hecho, es alarmante y preocupante, que tanto los otorrinolaringólogos como

neumólogos se estén convirtiendo en los especialistas que más comúnmente prescriben IBP tanto para niños como para adultos (128). En un estudio realizado en 142 pacientes adultos sanos, donde se pretendía valorar la relación entre los hallazgos de laringoscopia y RGE, no objetivó correlación entre ambos (129). Rosen et al (130) estudiaron a 77 pacientes pediátricos con tos crónica, y se les realizó también estudio de laringoscopia, IE y endoscopia, y tampoco obtuvieron ninguna relación significativa, concluyendo que la presencia de signos indirectos en la broncoscopia no debía utilizarse como base para la prescripción de fármacos como los IBP. Del mismo modo, el equipo de Greifer (131) realizaron un estudio en 63 pacientes pediátricos y adolescentes, sin encontrar asociación entre los signos ORL y el número de reflujos, independientemente de si los reflujos eran ácidos o no. Del mismo modo, en nuestra serie, del total de pacientes con signos indirectos en la broncoscopia el 45% tenían un resultado normal en la IE, no existiendo tampoco una buena correlación entre las pruebas, de modo que el hecho de mostrar signos indirectos en la broncoscopia o laringoscopia tampoco parece servir como diagnóstico de RGE.

La indicación actual para la prescripción de fármacos utilizados para el RGE, acorde a las últimas guías clínicas publicadas (1), principalmente los IBP, es el tratamiento de los síntomas de la esofagitis erosiva en aquellos pacientes pediátricos con síntomas digestivos, y restringe su uso para aquellos pacientes con síntomas extradigestivos. Desde hace años, se ha visto un incremento alarmante en la prescripción de este tipo de fármacos, de manera que en la población pediátrica hay estudios que indican que se ha aumentado hasta 6 veces la prescripción de los IBP, y en concreto, la fórmula magistral en formato líquido para los lactantes, se ha incrementado hasta en 16 veces (132). Además, como se ha comentado previamente, son otro tipo de especialistas, no gastroenterólogos, los responsables de ese incremento (128). Los IBP, a pesar de unos fármacos con un buen perfil de seguridad, no están exentos de efectos secundarios, sobre

todo a largo plazo y que están ampliamente demostrados, como fracturas óseas, malabsorción gástrica, o sensibilización a alérgenos alimentarios (133).

En nuestra serie hasta casi el 70% de los pacientes llevaba tratamiento previo a la realización de la IE, y de esos el 57% pertenecía a los pacientes con síntomas extradigestivos, estos datos se contradicen claramente con las guías ESPGHAN actuales. Si nos fijamos en el resultado tras IE, se suspendió el tratamiento en el 59% de los pacientes, lo cual nos confirma que tomar una actitud terapéutica en pacientes con síntomas que se atribuyen a ERGE pero sin la positividad de una exploración objetiva puede conducirnos a una sobreexposición a los IBP, tal cual está pasando en otros países (132-134). Por lo que a priori, será recomendable someter a exploraciones complementarias, a aquellos pacientes con síntomas extradigestivos, u otro tipo de síntomas inespecíficos, antes de iniciar tratamiento farmacológico.

En los dos grupos de pacientes el tratamiento más frecuentemente utilizado fueron los IBP, y entre ellos el omeprazol que representaba el 58% en los pacientes con síntomas extradigestivos y casi el 42% en los pacientes con síntomas digestivos. Tras el resultado de la IE, se reajustó el tratamiento en los niños, de modo que si el paciente no tenía RGE se suspendía el tratamiento, si existía un predominio de reflujo débilmente ácido se cambiaba/reajustaba el tratamiento a procinético sólo, o procinético + IBP, y si existía un reflujo de predominio ácido se ajustaba la dosis del IBP o se cambiaba a otro, lo que implicó un ahorro considerable del uso del IBP.

En ambos grupos aumentó el tratamiento con procinéticos, pero fue mayor en el caso de los pacientes con síntomas extradigestivos, por tanto la mejor caracterización del reflujo que nos permite la IE, nos ha permitido adecuar el tratamiento e individualizarlo. También ha sido importante el cambio del tratamiento con omeprazol, porque de pasar a ser el fármaco más utilizado en todos los pacientes, se ha podido disminuir su uso hasta la mitad.

La evaluación a los 3 meses del reajuste de la medicación, nos indicó que sólo 10 pacientes con IE patológica y que se les había cambiado o ajustado la medicación no habían mejorado, por el contrario el 82% de los pacientes a los que se les había cambiado los fármacos mostraban una mejoría clínica o incluso resolución del cuadro. Por tanto, en nuestro trabajo existe una gran respuesta a la medicación tras realización de la IE. Esta elevada respuesta se puede explicar porque los IBP aparte de disminuir el ácido gástrico, pueden promover respuesta de curación mucosa y reducir el contenido del volumen gástrico, de modo que existan menos número de relajaciones transitorias del esfínter (135-136). Del mismo modo, para aquellos pacientes con reflujo débilmente ácido, en los que se pautó tratamiento con procinéticos para mejorar el vaciamiento gástrico, también existió una excelente respuesta.

Hay que destacar, que en nuestro caso existió un 40% de pérdidas de seguimiento para aquellos pacientes con IE con resultado normal y que se había indicado la suspensión del tratamiento en el grupo de pacientes con síntomas atípicos. Esto se puede explicar por varios motivos: el grueso de estos pacientes provenían de otro hospital, por lo que aunque se les citó, es posible que tener que desplazarse hasta nuestro centro les resultara problemático; o bien, que se encontraran asintomáticos, con una prueba normal y tras la indicación de la retirada de la medicación y consideraron que no hacía falta acudir.

Finalmente, en aquellos pacientes en los que no existió una mejora y fueron valorados de nuevo en nuestra consulta, se les indicó la realización de otra exploración complementaria que es la endoscopia digestiva alta. A dos de los pacientes se les diagnosticó de Esofagitis Eosinofílica, los síntomas de RGE y Eoe son muy similares, sobre todo en el paciente pediátrico y lactante porque los síntomas, generalmente digestivos, son superponibles (137). En nuestro caso los dos pacientes con Eoe tenían IE normal, en el caso del lactante la clínica era meramente digestiva, y el paciente pediátrico la IE fue solicitada por asma de evolución tórpida, pero era un paciente con alergia alimentaria múltiple.

En los pacientes que se realizó endoscopia y esta fue normal, al revisar la IE se objetiva que el 50% tenían un resultado normal en la IE, y el resto eran 3 pacientes con síntomas digestivos con número de eventos de reflujo muy en el límite de la normalidad (rango: 70-74), y las otras dos pacientes con síntomas respiratorios cuya IE era diferente, una con predominio ácido y la otra con predominio débilmente ácido, y el rango de número de reflujos era de 77-91. Por tanto, no existe ninguna característica común en la IE que nos pueda correlacionar con la normalidad o no de la EDA. Si bien en aquellos casos de pacientes no respondedores tendría su indicación para el diagnóstico diferencial con otras entidades o para descartar complicaciones.

En los 3 pacientes que en el evolutivo se realizó una EDA y ésta mostró una esofagitis moderada, al revisar la IE los 3 pacientes muestran reflujo ácido, el número de eventos de reflujo varía de 70-140, pero tampoco es mayor que los otros pacientes de la muestra. El IR sólo es positivo en una de las pacientes, y el SI es negativo en 2 de los pacientes y en la otra no anotó ningún síntoma durante la prueba. En un estudio realizado en pacientes pediátricos, se vio que aquellos pacientes que mostraban ciertos parámetros en la IE, como episodios de reflujo ácido muy prolongados, o una valoración DeMeester > 21 , tenían más probabilidades de presentar esofagitis moderada/severa en la EDA (138), esto no ocurre en nuestros pacientes, pero es cierto que sólo tenemos 3 pacientes con esofagitis moderada.

De toda la serie de pacientes estudiados, hubo que realizar tratamiento quirúrgico sólo en dos, dado que en el resto hubo buena respuesta al tratamiento médico. Al revisar estas dos pacientes, las dos tenían síntomas digestivos y la IE fue patológica en ambas. Como estudio previo tenían realizado un TIS que fue normal, con lo que se ve una vez más que es una exploración complementaria con escaso rendimiento para el diagnóstico de reflujo. Al revisar las IE de ambas pacientes, una de ellas no había registrado síntomas durante la prueba y en el otro caso el SI fue negativo, el IR fue positivo en una y negativo en la otra. En ambos casos

predominaba el reflujo de características ácidas pero no hay otras características en común en la IE. De modo que en los pacientes con ERGE y funduplicatura, la IE no nos ha servido de guía.

6.7.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En este trabajo existen varias limitaciones que se detallan a continuación:

- La limitación más importante en la realización e interpretación de una IE es la no existencia de un grupo control. Dado que se trata de una técnica invasiva, no es ético someter a un grupo de población pediátrica sana a este tipo de pruebas, por tanto, para la interpretación de los valores de la misma, se ha utilizado el protocolo europeo (EURO-PIG, 102) publicado en 2012.

- En este estudio se ha incluido a pacientes ya seleccionados, es decir, pacientes con sospecha de RGE bien de origen respiratorio o digestivo, por tanto, existía una gran posibilidad que tuvieran una IE patológica en muchos de ellos, por lo que puede existir un sesgo en la población. Si bien, no puede ser de otra manera, puesto que la indicación para realizar una IE es el estudio del RGE. Aún así, sólo encontramos un 47% de las IE patológicas, por lo que este sesgo es menos probable. Respecto los pacientes con clínica respiratoria derivados desde otro centro, casi todos estaban recibiendo tratamiento antisecretor previo a la realización de la IE, por lo que existe cierto riesgo que esta población derivada tenga más probabilidades de presentar RGE débilmente ácido. Seguramente este sesgo sea mínimo, y tenga más que ver con la edad del paciente que con el tratamiento previo recibido, ya que hay que destacar que en nuestra serie, también había pacientes naïve a tratamiento médico cuya caracterización del reflujo también mostraba reflujo débilmente ácido.

- Uno de los puntos fuerte de la IE es encontrar asociación entre reflujo y síntoma, pero otra de las limitaciones más importantes en este trabajo han sido precisamente los síntomas, a parte que

el registro de los síntomas depende en gran medida de los padres y es por tanto un parámetro subjetivo, muchos pacientes no anotaron síntomas durante la realización de la prueba, por lo que el análisis del mismo ha sido muy dificultoso, y puede que exista algún sesgo debido a que se incluyeron todos los pacientes, aunque sólo refirieran 1 ó 2 síntomas durante la prueba. Por tanto, hay que insistir en que, para un buen rendimiento de la prueba los padres y el paciente, en aquellos casos que pueda, deben anotar y registrar todos aquellos síntomas que tengan a lo largo de las 24 horas de duración.

- En el caso del seguimiento de los pacientes con patología respiratoria, hubiera sido adecuado recoger el número de exacerbaciones respiratorias que tuvieran, pero dado que en muchos casos este tipo de patología tiene un ritmo estacional, hubiera sido un factor de confusión, y no se hubiera podido demostrar la relación causal entre la mejoría o no, en caso de administrar un tratamiento médico para el RGE.

- Otra de las limitaciones de la técnica es que es invasiva y produce disconfort en el paciente, especialmente en el momento de la colocación del catéter, y de hecho algunos padres son reacios a realizarla por este motivo. Además es cara, no todos los centros disponen de ella, y consume mucho tiempo para el observador. Aunque en nuestra serie todas las IE han sido revisadas por la autora de este trabajo, minimizando el sesgo interobservador, se requiere personal entrenado en la lectura de los resultados.

CONCLUSIONES

“El médico trata, pero la naturaleza sana”

Hipócrates

1. La realización de una impedanciometría esofágica es bien tolerada, segura y eficaz a cualquier edad pediátrica.
2. La importancia de implicar a los padres en el registro de síntomas es crucial. Es deber del pediatra gastroenterólogo que va a realizar la prueba insistir en dicho registro.
3. Una de las indicaciones principales de la IE es el estudio del RGE en los pacientes con síntomas extradigestivos, principalmente pacientes con patología respiratoria crónica.
4. Existen enfermedades que favorecen la presencia de RGE, tales como las enfermedades neurológicas, en estos pacientes está indicada la realización de IE como prueba diagnóstica.
5. La IE es capaz de detectar mayor número de eventos de RGE que los obtenidos por pH-metría.
6. La IE es superior a la pH-metría para demostrar la asociación de reflujo con síntomas.
7. El alcance proximal y medial de las IE con resultado patológico es mayor que en las IE con resultado normal. El mayor alcance proximal del RGE en pacientes con asma puede tener un papel en la causalidad del mismo, por lo que la búsqueda del RGE en estos pacientes debería incluir la realización de una IE.
8. En el paciente pediátrico, con sospecha clara de ERGE, especialmente en aquellos con pacientes con síntomas extradigestivos, la IE permite establecer un diagnóstico correcto, y está indicada su realización.
9. Los reflujos ácidos y no ácidos aumentan con la edad, mientras que hay reflujos débilmente ácidos en todas las edades pediátricas y cobran especial relevancia en los pacientes lactantes, y niños pequeños.
10. Tener un estudio baritado (tránsito intestinal superior) alterado, no es diagnóstico de RGE, y no se debería realizar como exploración complementaria en el estudio del mismo.

11. No existe una buena correlación entre el hallazgo de signos indirectos en la broncoscopia y la IE.
12. Existe una sobreexposición al tratamiento con IBP en pacientes pediátricos. La realización de la IE nos permite guiar el tratamiento médico en los pacientes con RGE, evitando la sobreutilización del mismo.
13. Los pacientes con IE patológica y evolución tórpida deben ser revalorados, incluyendo la realización de una endoscopia digestiva alta para descartar complicaciones u otras patologías.
14. No se ha encontrado ningún parámetro en el resultado de la IE que pueda indicarnos qué pacientes precisarán una funduplicatura en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Dilozeno C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Vol. 66, *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2018. 516–554 p.
2. Benninga MA, Nurko S, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/toddler. *Gastroenterology* 2016;150(6):1443-1455.e2.
3. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Van Tilburg M. Childhood functional gastrointestinal disorders: Child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456-1468.e2.
4. Fleisher DR. Infant rumination syndrome report of a case and review of literature. *Am J Dis Child*. 1979; 133:266-269
5. Van Tilburg MAL, Hyman PE, Rouster A et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in infants and toddlers. *The Journal of Pediatrics* 2015; 166 (3): 684-689.
6. Robin S, Keller C, Zwiener R, Hyman P, Nurko S, Saps M et al. Prevalence of Pediatric functional gastrointestinal disorders utilizing the Rome IV Criteria. *The Journal of Pediatrics* 2018; 195: 134-139.
7. Van Tilburg MAL, Walker L, Palsson O, et al. Prevalence of child/adolescent functional gastrointestinal disorders in a national US community sample. *Gastroenterology* 2014; 144 (Suppl 1): S143-144.

8. Pina DI, Llach XB, Ariño-Armengol B, Iglesias VV. Prevalence and dietetic management of mild gastrointestinal disorders in milk-fed infants. *World J Gastroenterol* 2008; 14(2): 248-254.
9. Chogle A, Velasco-Benitez CA, Chanis R, Mejia M, Saps M. Multicountry cross-sectional study found that functional gastrointestinal disorders such as colic and functional dyschezia were common in South American infants. *Acta Paediatrica* 2018 Apr; 107 (4): 708-713.
10. Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, Panetta F, Marseglia A, Strisciuglio P et al. Prevalence and Natural History of Gastroesophageal Reflux: Pediatric Prospective survey. *Pediatrics*. 2009; 123: 779-783.
11. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Tachibana A, Ogawa T, Morikawa A. Prevalence of gastroesophageal reflux-related symptoms in Japanese infants. *Pediatrics International*. 2002;44:513-516.
12. Osatakul S, Sriplung H, Puetpaiboon A, Juanja C, Chamnongpakdi S. Prevalence and natural course of gastroesophageal reflux symptoms: A 1-year cohort study in Thai infants. *Journal of Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 34: 63-67.
13. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, Firmansyah A, Vandenplas Y. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatrica* 2009;98: 1189-1193.
14. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, Van Wijk M, Van Etten-Jamaludin F, Benninga M et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in infants and children: A Systematic Review. *Journal of Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68:811-817.

15. Dent J, Vakil N, Jones R, *et al.* Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714-721.
16. Ehsani MJ, Maleki I, Mohammadzadeh F, *et al.* Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Tehran, Iran. *Journal Gastroenterol Hepatology.* 2007; 22:1419-1422.
17. Landau DA, Goldberg A, Levi Z, *et al.* The prevalence of gastrointestinal diseases in Israeli adolescents and its association with body mass index, gender, and Jewish ethnicity. *Journal Clin Gastroenterol.* 2008; 42:903-909.
18. Okimoto E, Ishimura N, Morito Y *et al.* Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. *J Gastroenterol Hepatology* 2015; 30:1140-1146.
19. Chen JH, Wang HY, Lin HH, *et al.* Prevalence and determinants of gastroesophageal reflux symptoms in adolescents. *J Gastroenterol Hepatology* 2014; 29:269-275.
20. Gunasekaran TS, Dahlberg M. Prevalence and associated features of gastroesophageal reflux symptoms in a Caucasian-predominant adolescent school population. *Dig Dis Sci* 2008; 53:2373-2379.
21. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, *et al.* Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Archives Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 150-154.
22. Murray LJ, McCarron P, McCorry RB, *et al.* Prevalence of epigastric pain, heartburn and acid regurgitation in adolescents and their parents: evidence for intergenerational association. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 297-303.

23. Martin AJ, Pratt N, Kennedy JD, et al. Natural history and familial relationships of infant spilling to 9 years of age. *Pediatrics* 2002; 109: 1061-1067.
24. Pashankar DS, Corbin Z, Shah SK, et al. Increased prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in obese children evaluated in an academic medical center. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 410-413.
25. Quitadamo P, Buonavolonta R, Miele E, et al. Total and abdominal obesity are risk factors for gastroesophageal reflux symptoms in children. *Journal Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:72-75.
26. Debley JS, Carter ER, Redding GJ. Prevalence and impact of gastroesophageal reflux symptoms in adolescents with asthma: a population-based study. *Pediatr Pulmonology* 2006; 41: 475-481.
27. Stordal K, Johannesdottir GB, Bentsen BS, et al. Asthma and overweight are associated with symptoms of gastroesophageal reflux. *Acta Paediatrica* 2006; 95: 1197-1201.
28. El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, et al. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut* 2014; 63: 871-880.
29. Vandenplas Y, Hassal E. Mechanisms of Gastroesophageal Reflux and Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal Pediatr Gastroentr Nutr* 2002; 35:119-136.
30. Nurko S. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux. En: Vandenplas Y. *Gastroesophageal Reflux in Children*. 1 ed. Springer Nature; 2017. Chapter 2, p. 15-25.
31. Kawahara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms Responsible for Gastroesophageal Reflux in Children. *Gastroenterology* 1997; 113:399-408.

32. Roman s, Holloway R, Keller R, et al. Validation of criteria for the definition of transient lower esophageal sphincter relaxations using high-resolution manometry. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29 (2): e12920.
33. Van Wijk MP, Benninga MA, Davidson GP, et al. Small volumes of feed can trigger transient lower esphincter relaxation and gastroesophageal reflux in the right lateral position in infants. *J Pediatr.* 2010; 156 (5): 744-748.
34. Von Schonfeld J, Hector M, Evans DF, Wingate DL. Oesophageal acid and salivary excretion: is chewing gum a treatment option for gastro-esophageal reflux? *Digestion.* 1997; 58: 111-114.
35. Savarino E, Giacchino M, Savarino V. Dysmotility and reflux disease. *Current Opinion Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 21: 548-556.
36. Hu FZ, Preston RA, Post JC, et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA.* 2000; 284: 325-334.
37. Orenstein SR, Shalaby TM, Barmada M, Whitcomb DC. Genetics of Gastroesophageal Reflux Disease: a review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:506-510.
38. Cameron AJ, Lagergren J, Henriksson C, et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gastroenterology.* 2001;122: 55-59.
39. Mohammed I, Cherkas LF, Riley SA, Spector TD, Trudgill NJ. Genetic influences in gastro-esophageal reflux disease: a twuin study. *Gut.* 2003; 52: 1085-1089.
40. Fletcher J, Wirz A, Young J, et al. Unbuffered Highly Acidic Gastric Juice Existis at the Gastroesophageal Junction after a Meal. *Gastroenteroloy.* 2001;121:775-783.

41. Kahrilas P, McColl K, Fox M, et al. The Acid Pocket: a Target for Treatment in Reflux Disease? *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 1058-1064.
42. Pandolfino JE, Zhang Q, Ghosh SK, et al. Acidity surrounding the squamo-columnar junction in GERD patients: "acid pocket" versus "acid film". *Am J Gastroenterol.* 2007;102: 2633-2641
43. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut.* 2010; 59: 441-451.
44. Rohof W, Bennink RJ, Smout A, Thomas E, Boeckstaens GE. An Alginate-Antiacid formulation localizes to the Acid Pocket to reduce Acid Reflux in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical Gastroenterol and Hepatol* 2013; 11:1585-1591.
45. Gonzalez JI, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(2): 107-121.
46. Rybak A, Pesce M, Thapar N, Borrelli O. Gastro-Esophageal Reflux in Children. *International Journal Molecular Sciences.* 2017; 18 (8): 1671.
47. Ganesh M, Hertzberg A, Nurko S, Needleman H, Rosen R. Acid rather than nonacid reflux burden is a predictor of tooth erosion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62: 309-313.
48. Sifrim D, Mittal R, Fass R, et al. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25:1003-1017.

49. Borrelli O, Battaglia M, Galos F, et al. Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration. *Digestive and Liver Disease*. 2010; (42): 115-121.
50. Zenzeri L, Quitadamo P, Tambucci R, et al. Role of non-acid gastro-esophageal reflux in children with respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonology*. 2017; 52 (5):669-674.
51. Sacco O, Silvestri M, Ghezzi M, Capizzi A, Rossi G. Airway inflammation and injury in children with prevalent weakly acidic gastroesophageal refluxes. *Respirat Medic*. 2018; 143: 42-47.
52. Ghezzi M, Silvestri M, Guida E, et al. Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children. *Respirat Medic*. 2011; 105: 972-978.
53. Smits M, Van Wijk M, Langendam M, Benninga M, Tabbers M. Association between gastroesophageal reflux and pathologic apneas in infants: a systematic review. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26: 1527-1538.
54. Wenzl T, Schenke S, Peschengs T, et al. Association of Apnea and Nonacid Gastroesophageal Reflux in infants: Investigations with the Intraluminal Impedance Technique. *Pediatr Pulmonol*. 2001; 31: 144-149.
55. Vandenplas Y, Hausser B. Gastro-oesophageal reflux, sleep pattern, apparent life threatening event and sudden infant death. The point of view of a gastro-enterologist. *Eur J Pediatr*. 2000; 159: 726-729.
56. Navarro J, Rainisio M, Harms HK, et al. Factors associated with poor pulmonary function: cross-sectional analysis of data from ERCF. *Eur Respir J*. 2001; 18: 298-305.
57. Blondeau K, Pauwels A, Dupont LJ, et al. Characteristics of Gastroesophageal Reflux and

- Potential risk of Gastric content aspiration in children with Cystic Fibrosis. *Journal Pediatr Gastroent Nutr.* 2010; 50:161-166.
58. Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al. Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis. *Gut.* 2008; 57: 1049-1055.
59. Dziekiewicz M, Banaszkiwicz A, Urzykowska A, et al. Gastroesophageal reflux disease in Children with Cystic Fibrosis. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 873: 1-7.
60. Havenman BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut.* 2007; 56 (12): 1654-1664.
61. Thakkar K, Boatright RO, Gilger MA, El-Serag HB. Gastroesophageal Reflux and Asthma in Children: a Systematic Review. *Pediatrics.* 2010; 125; e925-e930.
62. Dalle Molle L, Goldani H, Fagondes SC, et al. Nocturnal reflux in children and adolescents with persistent asthma and gastroesophageal reflux. *Journ of Asthma.* 2009; 46: 347-350.
63. Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heany LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma. Relationship to asthma outcome. *Chest.* 2005; 127: 1227-1231.
64. Smith JA, Abdulqawi R, Houghton LA. GERD- Related Cough: Pathophysiology and Diagnostic Approach. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011; 13: 247-256.
65. Unmarino D, Vandermeulen L, Roosens B, et al. Gastroesophageal Reflux Evaluation in Patients Affected by Chronic Cough: Restech versus Multichannel Intraluminal Impedance/pH Metry. *Laryngoscope.* 2013; 123(4): 980-984.
66. Pauwels A, Blondeau K, Dupont L, Sifrim D. Cough and gastroesophageal reflux: From the gastroenterologist end. *Pulmonary Pharmacol & Therap.* 2009; 22: 135-138.

67. Özdemir P, Erdinç M, Vardar R, et al. The role of Microaspiration in the Pathogenesis on Gastroesophageal Reflux-related Chronic Cough. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017; 23: 41-48.
68. Sifrim D, Dupont L, Blondeau K, et al. Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut.* 2005; 54: 449-454.
69. Borrelli O, Marabotto C, Mancini V, et al. Role of Gastroesophageal Reflux in Children with Unexplained Chronic Cough. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53: 287-292.
70. Blondeau K, Mertens V, Dupont L, et al. The Relationship between Gastroesophageal Reflux and Cough in Children with Chronic Unexplained Cough Using Combined Impedance-pH-Manometry Recordings. *Pediatr Pulmonol.* 2011; 46: 286-294.
71. Rosen R, Amirault J, Johnston N, et al. The Utility of Endoscopy and Multichannel Intraluminal Impedance Testing in Children with Cough and Wheezing. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49: 1090-1096.
72. Ghezzi M, Guida E, Ullman N, et al. Weakly Acidic Gastroesophageal Refluxes are frequently triggers in young children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol.* 2013; 48(3): 295-302.
73. Chang AB, Oppenheimer J, Kahrilas P, et al. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children: Chest Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2019; 156 (1): 131-140.
74. Schneider A, Gottrand F, Sfeir R, et al. Postoperative lower esophageal dilation in children following the performance of Nissen fundoplication. *Eur J Pediatr Surg.* 2012; 22 (05): 399-403.

75. Jang HS, Lee JS, Lim GY, et al. Correlation of color Doppler sonographic findings with pH measurements in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Ultrasound*. 2001; 29 (4): 212-217.
76. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, et al. Modern Diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*. 2018; 67: 1351-1362.
77. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006; 42 (5): 510-515.
78. Lombardi G, de Angelis G, Rutigliano V, et al. Reflux oesophagitis in children; the role of endoscopy. A multicentric Italian survey. *Dig Liver Dis*. 2007; 39 (9): 864-871.
79. Rosen R, Johnston N, Hart K, et al. Higher rate of bronchoalveolar lavage culture positivity in children with nonacid reflux and respiratory disorders. *J Pediatr*. 2011; 159: 504-506.
80. Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: a specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surgery*. 2006; 41: 289-293.
81. Starosta V, Kitz R, Hartl D, et al. Bronchoalveolar Pepsin, Bile Acids, Oxidation, and Inflammation in Children with Gastroesophageal Reflux Disease. *Chest*. 2007; 132: 1557-1564.
82. Rosen R, Johnston N, Hart K, Khatwa U, Nurko S. The presence of pepsin in the lung and its relationship to pathologic gastro-esophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil*. 2012; 24 (2): 129-133.
83. Dy F, Amirault J, Mitchell PD, Rosen R. Salivary Pepsin Lacks Sensitivity as a Diagnostic

- Tool to Evaluate Extraesophageal Reflux Disease. *J Pediatr.* 2016; 177: 53-58.
84. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Savarino V. Relevance of Measuring Substances in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Detecting Aspiration-associated Extraesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017; 23 (2): 318-319.
85. Kitz R, Boehles HJ, Rosewich M, Rose MA. Lipid-Laden Alveolar Macrophages and pH Monitoring in Gastroesophageal Reflux-Related Respiratory Symptoms. *Pulm Med.* 2012; 2012:673637. doi:10.1155/2012/673637.
86. Rosen R, Fritz J, Nurko A, Simon D, Nurko S. Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children. *Pediatrics.* 2008;121(4):e879-e884.
87. DeMeester TR. Twenty-four hour pH score is still useful after 45 years. *Diseas of the Esophagus.* 2019; 32:1-3.
88. Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Indications for pediatric esophageal pH monitoring. Statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (NASPGN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 21: 253-262.
89. Vandenplas Y, Belli D, Boige N, et al. A standardized protocol for the methodology of esophageal pH monitoring and interpretation of the data for the diagnosis of gastroesophageal reflux. Statement of the European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992; 14: 467-471.
90. Wenzl TB, Moroder C, Trachterna M, et al. Esophageal pH Monitoring and Impedance Measurement: a Comparison of Two Diagnostic Test for Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 34: 519-523.

91. Johnson LF, DeMeester TR. Development of the 24-Hour Intraesophageal pH monitoring composite scoring system. *J Clin Gastroenterol.* 1986; 8 (S1): 52-58.
92. Boix-Ochoa J, Lafuente JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour esophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *Journal of Pediatr Surg.* 1980; 15 (1): 74-78.
93. Ilyumade A, Olowoyeye A, Fadahunsi O, et al. Interference with daily activities and major adverse events during esophageal pH monitoring with bravo wireless capsule versus conventional intranasal catheter: a systematic review of randomized controlled trials. *Dis of the Esophagus.* 2017; 30 (3): 1-9.
94. Croffie JM, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Accuracy and tolerability of the Bravo catheter-free pH capsule in patients between the ages of 4 and 18 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(5): 559-563.
95. Gunnarsdóttir A, Stenström P, Arnbjörnsson E. 48-Hour wireless Oesophageal pH-Monitoring in children: are two days better than one? *Eur J Pediatr Surg.* 2007; 17:378-381.
96. Rao NM, Campbell DI, Rao P. Two years' experience of using the Bravo wireless oesophageal pH monitoring system at a single UK tertiary centre. *Acta Paediatr.* 2017; 106(2): 312-315.
97. Cabrera J, Davis M, Horn D, et al. Esophageal pH monitoring with the BRAVO capsule: experience in a single tertiary medical center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011; 53(4): 404-408.
98. Silny, J. Intraluminal Multiple Electric Impedance Procedure for Measurement of Gastrointestinal Motility. *Neurogastroenterology & Motility.* 1991; 3: 151-162.

99. Tolín MM, Álvarez G, Sánchez C. Impedanciometría intraluminal multicanal esofágica: indicaciones y técnica. *An Pediatría Continuada*. 2013; 11 (2): 110-116.
100. Van Wijk MP, Benninga MA, Omari TI. Role of the multichannel intraluminal impedance technique in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 48: 2-12.
101. Pilic D, Fröhlich T, Nöh F, et al. Detection of Gastroesophageal Reflux in children using combined multichannel intraluminal impedance and pH measurement: data from the German Pediatric Impedance Group. *J Pediatr*. 2011; 158: 650-654.
102. Wenzl T, Benninga MA, Loots C, Salvatore S, Vandenplas Y. Indications, methodology, and Interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG Standard Protocol. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55: 230-234.
103. Mutalib M, Rawat D, Lindley K, et al. BSPGHAN Motility Working group position statement: paediatric multichannel intraluminal pH impedance monitoring - indications, methods and interpretation. *Frontline Gastroenterol*. 2017; 8: 156-162.
104. Putnam PE. Obituary: The Death of the pH Probe. *J Pediatr*. 2010; 157 (6): 878-880.
105. Swidnicka-Siergiejko A, Dabrowski A. Prolonged 2-Day Esophageal pH-Metry with Impedance Monitoring Improves Symptom-Reflux Association Analysis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58 (9): 2556-2563.
106. Rosen R, Lord C, Nurko S. The sensitivity of multichannel intraluminal impedance and the pH probe in the evaluation of gastroesophageal reflux in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:167-172.

107. Romano C, Dipasquale V, Gottrand F, Sullivan PB. Gastrointestinal and nutritional issues in children with neurological disability. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Sep;60(9):892-896.
108. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Aug;65(2):242-264.
109. Borrelli O, Mancini V, Thapar N, et al. Cow's milk challenge increases weakly acidic reflux in children with cow's milk allergy and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr*. 2012; 161: 476-481.
110. Salvatore S, Arrigo S, Luini C, Vandenas Y. Esophageal impedance in children: symptom-based results. *J Pediatr*. 2010 Dec;157(6):949-954.
111. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. Addition of pH-impedance monitoring to standard pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 2009 Feb;154(2):248-52.
112. Kahrilas PJ. Will impedance testing rewrite the book on GERD? *Gastroenterology*. 2001 Jun;120(7):1862-4.
113. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, et al. Twenty-four-hour esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic, and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 2006 Aug;118(2):e299-308.
114. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jun;99(6):1037-43.

115. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Nov 15;22(10):1011-21.
116. Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50:154-160.
117. Vandenplas Y, Hauser B. An updated review on gastro-esophageal reflux in pediatrics. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(12):1511-21.
118. Abdallah A, El-Desoky T, Fathi K, Fawzi Elkashef W, Zaki A. Evaluation of gastro-oesophageal reflux disease in wheezy infants using 24-h oesophageal combined impedance and pH monitoring. *Arab J Gastroenterol.* 2017 Jun;18(2):68-73.
119. Herregods TVK, Pauwels A, Jafari J, Sifrim D, Bredenoord AJ, Tack J, Smout AJPM. Determinants of reflux-induced chronic cough. *Gut.* 2017 Dec;66(12):2057-2062.
120. Li X, Lin S, Wang Z, Zhang H, Sun X, Li J, Wu D, Ke M, Fang X. Gastroesophageal reflux disease and chronic cough: A possible mechanism elucidated by ambulatory pH-impedance-pressure monitoring. *Neurogastroenterol Motil.* 2019 Dec;31(12):e13707.
121. Hassan M, Woodey FW, Mousa H. Esophageal Clearance in Gastroesophageal Reflux. En: Vandenplas Y. *Gastroesophageal Reflux in Children.* 1 ed. Springer Nature; 2017. Chapter 3, p. 27-50.
122. Quitadamo P, Staiano A. Symptoms. En: Vandenplas Y. *Gastroesophageal Reflux in Children.* 1 ed. Springer Nature; 2017. Chapter 4, p. 51-61.

123. Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux disease in infants: how much is predictable with questionnaires, pH-metry, endoscopy and histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Feb;40(2):210-5.
124. Kleinman L, Rothman M, Strauss R, et al. The infant gastroesophageal reflux questionnaire revised: development and validation as an evaluative instrument. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 May;4(5):588-96.
125. Stanford EA, Chambers CT, Craig KD. The role of developmental factors in predicting young children's use of a self-report scale for pain. *Pain.* 2006 Jan;120(1-2):16-23.
126. Rosen R, Nurko S. The Importance of Multichannel Intraluminal Impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:2452-2458.
127. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunol.* 1983; 72:393-398.
128. Nelson SP, Kothari S, Wu EQ, Beaulieu N, McHale JM, Dabbous OH. Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy. *J Med Econ.* 2009;12(4):348-55.
129. Jetté ME, Gaumnitz EA, Birchall MA, Welham NV, Thibeault SL. Correlation between Reflux and multichannel intraluminal impedance pH monitoring in untreated volunteers. *Laryngoscope.* 2014 Oct;124(10):2345-51.
130. Rosen R, Mitchell PD, Amirault J, Amin M, Watters K, Rahbar R. The Edematous and Erythematous Airway Does Not Denote Pathologic Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr.* 2017 Apr;183:127-131.

131. Greifer M, Ng K, Levine J. Impedance and extraesophageal manifestations of reflux in pediatrics. *Laryngoscope*. 2012 Jun;122(6):1397-400.
132. Hassall E. Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr*. 2012 Feb;160(2):193-8.
133. Quitadamo P, Miele E, Alongi A, et al. Italian survey on general pediatricians' approach to children with gastroesophageal reflux symptoms. *Eur J Pediatr*. 2015 Jan;174(1):91-6.
134. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Oct;45(4):421-7.
135. Orel R, Benninga MA, Broekaert IJ, et al. Drugs in Focus: Proton Pump Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021 May 1;72(5):645-653.
136. Rossi P, Isoldi S, Mallardo S, et al. Combined multichannel intraluminal impedance and pH monitoring is helpful in managing children with suspected gastro-oesophageal reflux disease. *Dig Liver Dis*. 2018 Sep;50(9):910-915.
137. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017 Apr;5(3):335-358.
138. Liu YW, Wu JF, Chen HL, et al. The Correlation between Endoscopic Reflux Esophagitis and Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Children. *Pediatr Neonatol*. 2016 Oct;57(5):385-389.

ANEXO I

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DIRIGIDO A MENORES DE 12 A 17 AÑOS

Título del estudio: Estudio de Reflujo Gastroesofágico mediante Impedanciometría esofágica multicanal en pacientes pediátricos

Yo, *(nombre y apellidos)*, en calidad de paciente

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Dra. Masip, coordinadora del estudio:

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del Participante	Firma del Investigador
Nombre:	Nombre: E. MASIP
Fecha:	Fecha:

ANEXO II



CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE LEGAL

Título del estudio: Estudio de Reflujo Gastroesofágico mediante impedanciometría esofágica multicanal en pacientes pediátricos

Yo, *(nombre y apellidos)*

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Dra. Masip *(nombre del Investigador)*

Comprendo que la participación de *(nombre del participante)* es voluntaria.

Comprendo que *(nombre del participante)* puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a *(nombre del participante)*, toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que *(nombre del participante)* participe en el estudio.

Firma del Representante Legal

Firma del Investigador

Nombre:

Nombre: E. MASIP

Fecha:

Fecha:

Etna Masip

