



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ESÓFAGO

Enfermedad por reflujo gastroesofágico en pediatría

S. Heller-Rouassant

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Recibido el 2 de junio de 2016; aceptado el 23 de junio de 2016

Regurgitación¹ es el regreso de alimentos o secreciones previamente deglutidos, dentro y fuera de la boca, presente frecuentemente en lactantes durante los primeros meses de vida. Reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico es el movimiento retrógrado de contenido gástrico del estómago al esófago,² que se presenta en condiciones normales a cualquier edad y es muy frecuente durante el primer año de vida. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)² se define como el reflujo de contenido gástrico hacia el esófago (RGE) que produce síntomas o complicaciones, y es frecuente en niños y adolescentes. Los avances tecnológicos diagnósticos y la disponibilidad de medicamentos supresores de ácido gástrico potentes han ayudado a afinar el diagnóstico y modificar el enfoque terapéutico de la ERGE.

A continuación, se resume lo más relevante presentado sobre este tema en el *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) Annual Meeting* (Washington, D.C, octubre de 2015), el *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 49th Annual Meeting 2016* (Atenas, Grecia, mayo de 2016) y la *Digestive Diseases Week 2016* (San Diego, California, mayo de 2016).

Diagnóstico clínico

La NASPGHAN y la ESPGHAN han recomendado aplicar cuestionarios de síntomas clínicos para el diagnóstico de casos no complicados de ERGE.¹ El más usado es el diseñado por Orenstein³, I-GERQ-R, validado para lactantes. Koning⁴ reportó un estudio transversal de lactantes sanos de 0 a 24 meses de edad, con síntomas de RGE, en el que mostró que los síntomas de RGE medidos por medio del cuestionario I-GERQ-R disminuyen con la edad en los primeros 24 meses de vida y que es importante establecer valores de referencia de acuerdo con la edad. No encontró diferencias entre los niños alimentados con fórmulas lácteas y los niños que recibieron lactancia materna. Salvatore y cols.⁵ presentaron un estudio prospectivo de 75 lactantes con edad media de 3.8 meses, en el que se valoró la asociación de conducta de llanto e irritabilidad con la escala de FLACCS (*Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale*) y los datos de impedancia esofágica intraluminal y monitoreo de pH ante la sospecha de ERGE. Concluyeron que la mayoría de los episodios de llanto no se asociaron con ERGE y, en lactantes, un reflujo ácido débil se percibió con más dolor comparado con eventos

de reflujo ácido, lo que sugiere que el volumen se puede asociar más con el dolor que con el ácido. Mencionan que estos resultados apoyan la decisión de no utilizar inhibidores de la bomba de protones (IBP) en lactantes con ERGE de forma rutinaria. Una revisión sistemática recientemente publicada⁶ muestra que no existen evidencias para justificar el uso de IBP en lactantes con llanto e irritabilidad ante la sospecha de ERGE.

Endoscopia e histología

El estudio de Aceves⁷ mostró los hallazgos endoscópicos histológicos y de pH-metría esofágica de 24 horas en niños con ERGE y concluyó que el estudio histológico de mucosa esofágica tuvo mayor valor diagnóstico que el de los hallazgos endoscópicos macroscópicos y pH-metría. Barrio-Torre⁸ evaluó los hallazgos endoscópicos e histológicos en 63 niños con disfagia, y reportó un estudio endoscópico normal en el 30% de los pacientes y hallazgos histológicos de esofagitis en el 53.7% (esofagitis eosinofílica en el 30.5%, relacionada con ERGE en el 15.9% y herpética en el 7.3%).

pH-metría-impedancia

El monitoreo de pH esofágico de 24 horas ha sido el método diagnóstico de ERGE más confiable durante muchos años. En años recientes, el estudio de impedancia intraluminal multicanal (IIM), junto con el monitoreo de pH, se han convertido en el criterio estándar para valorar las características de ERGE en niños y adultos. Además, la IIM permite evaluar el tránsito esofágico e identificar anomalías esofágicas funcionales en trastornos motores esofágicos. Tambucci⁹ publicó recientemente un estudio en el que estableció una relación entre los valores basales de impedancia y la exposición esofágica al ácido. Concluyó que los valores basales bajos de IIM en esófago distal predicen ERGE o dismotilidad, y en el esófago proximal, actividad motora anormal. Van der Pol¹⁰ reportó un seguimiento de pH-metría-IIM en ERGE en niños durante un año, en el que documentó que un índice de reflujo inicial alto se asocia con persistencia de síntomas por periodos más prolongados.

Un estudio retrospectivo de IIM/pH esofágico y panendoscopia con biopsias esofágicas en niños con ERGE, realizado en Argentina,¹¹ mostró que valores de IIM basales bajos se asocian con una predicción del 100% de esofagitis grave. Zenzeri¹² reporta un estudio prospectivo de pH e IIM en ERGE que induce síntomas respiratorios, en 30 de 58 pacientes, con un índice de probabilidad de asociación de síntomas positivo (> 95%). El principal hallazgo documentado es que los pacientes con ERGE con síntomas respiratorios muestran una exposición débil al ácido en esófago distal y menos episodios de ERGE ácido que pacientes con ERGE con síntomas gastrointestinales. Dos estudios valoraron la relación de la inflamación de laringe con ERGE medida mediante pH-IIM. El primero, de Rosen,¹³ analizó la escala laríngea de reflujo, método estandarizado para calificar inflamación de laringe, y encontró una muy pobre correlación entre la escala y cualquier parámetro de reflujo. Otro estudio presentado por Meneghin¹⁴ tampoco encontró una correlación entre eritema o edema laríngeo y datos de ERGE por escala laríngea. Concluyó que en niños no debe iniciarse IBP con base en hallazgos laringoscópicos.

Tratamiento médico

El uso empírico de IBP es frecuente en niños con posible ERGE. Una revisión sistemática de la eficacia de los IBP en niños con ERGE concluye que no son efectivos para reducir los síntomas de lactantes y que, aunque son bien tolerados a corto plazo, no se conoce aún su seguridad en la población pediátrica.¹⁵ Jadcheria¹⁶ reporta el uso empírico prolongado de IBP en 100 lactantes prematuros egresados de unidades de cuidados intensivos neonatales estudiados con pH-IIM, con un índice de reflujo ácido esofágico alto y que recibieron IBP por periodos prolongados de 3 a 6 meses. Concluye que, a pesar del uso de la tecnología de pH-IIM, los médicos no prescriben los IBP de forma uniforme e indican tiempos prolongados de tratamiento, por lo que es necesaria una evaluación cuidadosa de síntomas y diagnóstico de ERGE en prematuros, para estandarizar el uso y duración del manejo de IBP.

Los IBP son metabolizados de forma importante por el sistema enzimático citocromo hepático P450 (CYP), específicamente las enzimas CYP2C19 y CYP3A4. El mayor metabolito del omeprazol, el 5-hidroxi-omeprazol, es producido por la enzima CYP2C19, enzima con expresión polimórfica que al cuantificarse en plasma permite asignar su fenotipo. Las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 son responsables de la biotransformación del lansoprazol y la CYP2C19 de la del pantoprazol y el esomeprazol. Se han estudiado ampliamente los polimorfismos genéticos de CYP2C19 que modifican la farmacocinética de un IBP. El fenotipo metabolizador pobre para CYP2C19 se produce por herencia de dos alelos recesivos mutados¹⁷ y está presente en porcentajes variables en diferentes poblaciones del mundo.

Dos estudios pediátricos analizan la asociación de este fenotipo de CYP2C19 con el uso de IBP. El primero, de Franciosi,¹⁸ refiere que puede haber variantes de fenotipos de la enzima CYP2C19, codificada por el gen CYP2C19, que clasificó en metabolizador extenso (ME), normal y pobre. El fenotipo CYP2C19 ME de IBP se asoció de forma significativa con mayor exposición a ácido, comparado con los otros fenotipos. Concluye que la terapia con IBP se optimizaría al calcular una dosis guiada por fenotipo antes de realizar pH-metría esofágica. El segundo, también de Franciosi,¹⁹ valora de forma retrospectiva muestras de tejido endoscópico esofágico de niños con ERGE disponibles después de endoscopia, el tratamiento con IBP y la cirugía anti-reflujo. Reporta que el fenotipo CYP2C19 ME fue mucho más frecuente en los niños que requirieron funduplicación al compararlos con los controles y concluye que la terapia de IBP guiada con identificación de genotipo de CYP2C19 puede ayudar a evitar un procedimiento quirúrgico.

Tratamiento quirúrgico

La gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) es un procedimiento que se realiza en niños con daño neurológico (DN), problemas neuromusculares y ERGE, frecuentemente por dificultades en la alimentación oral. Se ha debatido si la realización simultánea en estos pacientes de una cirugía antirreflujo agrava la ERGE. En el estudio de Godrand²⁰ de 326 niños, el 56% con alteraciones neuromusculares, se mostró que presentaron ERGE el 11% de los niños sin ERGE previa a la GEP y

hubo un empeoramiento en el 25% de éstos. Un total de 52 pacientes (16%) requirieron cirugía antirreflujo después de la colocación de PEG. Concluye que la ERGE en estos pacientes se puede controlar mediante tratamiento médico, que los factores de riesgo para su agravamiento son los trastornos neuromusculares y ERGE previa a la cirugía, y que no se justifica una cirugía antirreflujo de rutina en el momento de colocar una GPE.

Si después del manejo médico con medicamentos supresores de ácido (MSA) no mejora la ERGE, se indica el tratamiento quirúrgico, generalmente funduplicación de Nissen. Conrad²¹ reporta un estudio retrospectivo de 566 pacientes sometidos a este procedimiento, de los cuales 247 (43.6%) requirieron de MSA; el 52.6% tenían DN. El riesgo relativo de requerir MSA después de la cirugía fue de 1.6 ($p = 0.02$) en pacientes con DN. Concluyen que se deben desarrollar protocolos para el uso de MSA post-cirugía de Nissen, especialmente en niños con DN.

Pentiuk²² reporta el primer estudio de revisión que muestra la eficacia clínica a largo plazo de la funduplicación de Nissen en 239 pacientes, valorada por estudio de pH-impedancia. Reportan que los trazos de impedancia indican que estos pacientes tienen muy pocos episodios de reflujo.

Financiamiento

La autora declara haber recibido financiamiento del laboratorio MEAD JOHNSON a NASPGHAN en octubre 2015 y a ESPGHAN en mayo 2016.

Conflicto de Intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses para el desarrollo de este trabajo.

Referencias

- Hyman PE, Milla P H, Benninga MA, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: Neonate/ toddler. *Gastroenterology* 2006;130:1519-1526.
- Vandenplas Y, Rudolph C.D, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- 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;4:588-96.
- Koning R, Singendonk M, Smits M, et al. Gastroesophageal symptoms in healthy infants measured by the infant gastroesophageal reflux questionnaire revised (I-GERQ-R) (Abstract): A cross-sectional study. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S933.
- Salvatore S, Pagliarin F, Huysentruyt K, et al. Distressed behavior and GER in infants: New insights. [Abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2016;62(suppl 1):31.
- Gieruszczak-Białek D, Konarska Z, Skórka A, et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability: Systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2015; 166(3):767-70.
- Aceves P, Sotelo SP, Barrera JC, et al. Histological, endoscopic features and pH testing in children with gastroesophageal reflux disease (GERD). North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, October 8-11, 2015, Washington, DCS. Scientific abstracts. [abstract 236]. Disponible en: <http://www.naspghan.org/2015 Meeting presentations>.
- Barrio J, Martínez B, Oros E, et al. Endoscopic and histopathologic findings in patients with dysphagia. [abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2016;62(suppl 1):447.
- Tambucci R, Thapar N, Saliakellis E, et al. Clinical relevance of esophageal baseline impedance measurement: Just an innocent bystander. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(6):776-82.
- Van der Pol RJ, van den Ouweland M, Loots CM, et al. Follow-up after pH-metry and pH impedance in pediatric gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(2):224-9.
- Cohen J, Donato G, Ussher F, et al. Low impedance baseline values predict severe esophagitis. [abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2016;62(suppl 1):448.
- Zenzeri L, Quitadamo P, Alessandrella A, et al. pH-impedance features of gastro-esophageal reflux inducing respiratory symptoms. Endoscopic and histopathologic findings in patients with dysphagia. [abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2016;62, (suppl 1):454.
- Rosen R, Mitchell P, Iosim S, et al. Laryngeal inflammation does not correlate with gastroesophageal reflux measured by pH-MII. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S195.
- Meneghin F, Rossano M, Albani E, et al. Laryngeal inflammation and gastroesophageal reflux: Two sides of the same or two different coins. [Abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2016;62(suppl 1):187.
- Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: A systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(5):925-35.
- Jadcheria S, Sitaram S, Hasenstab K, et al. How do treating physicians perceive GERD among high-risk complex multi-systemic illness among neonatal ICU infants born prematurely? [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S477.
- Kearns GL, Winter HS. Proton pump inhibitors in pediatrics: Relevant pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2003;37:S52-S59.
- Franciosi JP, Moudey E, Gómez-Suárez RA, et al. Association between CYP2C19 metabolizer phenotype and PH probe testing acid exposure outcomes in children taking proton pump inhibitor medications. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150 (4 suppl 1):S215.
- Franciosi JP, Moudey E, Gómez-Suárez RA, et al. Association between CYP2C19 extensive metabolizer phenotype and anti-reflux surgery in children. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S215.
- Gottrand M, Lalanne A, Guimer D, et al. Influence of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastro-esophageal reflux. [abstract]. *J Pediatr Gastroent Nutr* 2016;62(suppl 1):33.
- Conrad H. The use of acid reducing medications in pediatric patients post Nissen. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, October 8-11, 2015, Washington, DC, Scientific abstracts. [abstract 274]. Disponible en: <http://www.naspghan.org/2015 Meeting presentations>.
- Pentiuk S, Anand I, Garza J, et al. The use of pH-impedance to determine the effectiveness of Nissen fundoplication over time. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Annual Meeting, October 8-11, 2015, Washington, DC. Scientific abstracts. [abstract 230]. Disponible en: <http://www.naspghan.org/2015 Meeting presentations>.