

Reflujo gastroesofágico en el niño

Coordinador:

Federico Argüelles Martín

Profesor Titular de Pediatría.

Jefe de la Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.



Actividad acreditada por la Comisión Nacional de
Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con
3,8 créditos

Test de evaluación disponible en:
www.elmedicointeractivo.com/Documentos/Evaluacion

Grupo
saned

© SANED 2009

Reservado todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo, sin el permiso de los editores.

Sanidad y Ediciones, S.L.
Capitán Haya, 60. 28020 Madrid. Tel: 91 749 95 00
Fax: 91 749 95 01. saned@medynet.com
Anton Fortuny, 14-16. Edificio B, 2º 2ª.
08950 Esplugues de Llogregat (Barcelona). Tel: 93 320 93 30
Fax: 93 473 75 41. sanedb@medynet.com
Composición y Fotomecánica: Artecomp

Soporte Válido: 37/09-LCM

El contenido del presente dossier así como las opiniones versadas en el mismo se corresponden con la opinión del autor y bajo ningún concepto puede atribuirse a Grupo AstraZéneca. Los medicamentos deben prescribirse de acuerdo con su Ficha Técnica Autorizada.

Reflujo gastroesofágico en el niño

INTRODUCCIÓN	5
ETIOPATOGENIA	7
● Mecanismos antirreflujo.....	7
● Factores agresivos.....	11
● Factores favorecedores.....	12
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE RGE EN EL NIÑO	13
● Digestivas.....	13
● Extradigestivas.....	15
DIAGNÓSTICO	18
● Estudios radiológicos.....	19
● PHmetría esofágica.....	20
● Impedanciometría eléctrica múltiple multicanal.....	22
● Endoscopia digestiva.....	22
● Otras pruebas diagnósticas.....	23
PRONÓSTICO	25
● Complicaciones.....	25
TRATAMIENTO	27
● Tratamiento farmacológico.....	29
● Inhibidores de la secreción de ácido.....	32
● Inhibidores de la bomba de protones.....	33
● Recomendaciones terapéuticas.....	39
BASES FARMACOLÓGICAS DE LA INHIBICIÓN DE LA SECRECIÓN ÁCIDA CON IBP: ASPECTOS PEDIÁTRICOS	42
● Actividad de la célula parietal.....	42
● Inhibidores de la bomba de protones (IBP).....	43
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	54
● Indicaciones quirúrgicas.....	55
● Objetivos quirúrgicos.....	56
● Técnicas de reconstrucción anatómica.....	56
● Técnicas de valvuloplastia.....	57
● Complicaciones de la cirugía del reflujo.....	59
BIBLIOGRAFÍA	61

Introducción

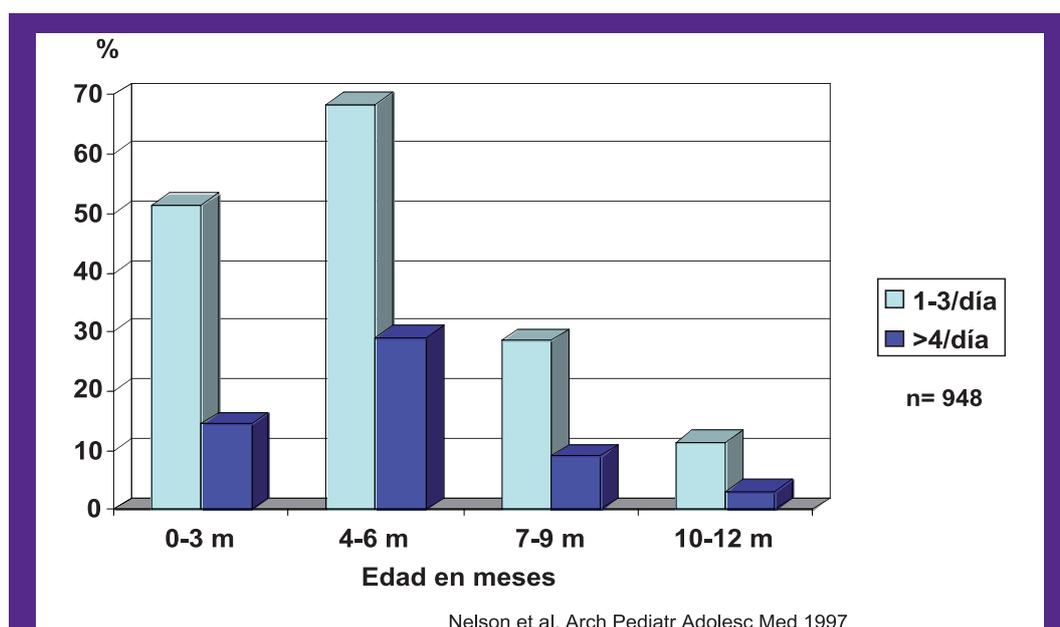
Federico Argüelles Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

El paso retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago sin esfuerzo ocurre normalmente en cualquier individuo sano de forma esporádica y sobre todo en el periodo post-prandial. No obstante, si se produce con suficiente frecuencia o intensidad como para superar la capacidad defensiva de la mucosa esofágica a la agresión que puedan causarle el ácido, la pepsina o el contenido biliar del material refluído se pueden producir daños mas o menos graves y dar lugar a la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en la que aparecen síntomas que afectan a la calidad de vida del paciente. No siempre es fácil diferenciar vómitos de regurgitaciones y es muy diferente la significación clínica de unos y otras (1).

En la **Figura 1** se representa el número de regurgitaciones diarias en lactantes sanos.

Es un motivo muy frecuente de consulta en Pediatría ya que afecta a más del 30% de la población infantil y causa angustia familiar la observación del niño regurgitando o vomitando después de las comidas.



Nelson et al. Arch Pediatr Adolesc Med 1997

Figura 1. Prevalencia de regurgitaciones en lactantes sanos.

Se considera normal que lactantes con edad comprendida entre 3 y 4 meses regurgiten 3 ó 4 veces durante un periodo de 5 minutos tras la toma, y en un periodo de 24 horas controlado mediante pHmetría intraesofágica se considera normal la detección de 30 a 40 regurgitaciones.

Entre el 18 y el 20% de lactantes regurgita y de ellos más del 40% consulta al pediatra por tal motivo. Además el 67% de lactantes con 4 meses de edad regurgita al menos una vez cada día y en más del 20% de los casos los padres consideran estas regurgitaciones como un problema de salud.

La significación de estas regurgitaciones es variable; la mayoría de las veces no tiene repercusiones sobre la salud del niño. Hablamos en tal circunstancia del "regurgitador feliz". Suele cursar hacia la curación antes de los 18 meses en casi el 65% de los casos, pero también puede persistir y dar lugar a complicaciones severas en forma de esofagitis péptica, estenosis e incluso esófago de Barrett que es causa potencial de cáncer esofágico.

Actualmente sabemos que cuando es duradero, independientemente de que provoque esófago de Barrett, el reflujo es un factor carcinogénico; huelga por tanto insistir en el interés que tiene el conocimiento de esta patología para evaluarla adecuadamente y abordar su tratamiento correctamente (2).

En la **Figura 2** se muestra una imagen endoscópica de esofagitis por reflujo en un niño de 11 años.

Otras veces la sintomatología no es sólo digestiva y puede provocar otitis de repetición, laringitis, asma, crisis de aspiración, enteropatía pierde-proteínas, anemia y fallo de medro.

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un problema de interés pediátrico por varias circunstancias, que se recogen en la **Tabla 1**.

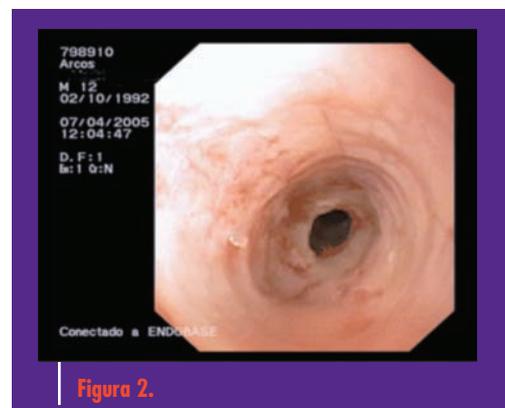


Figura 2.

Tabla 1

Interés pediátrico del RGE

- Por su frecuencia
- Por la posibilidad de afectar el estado nutritivo del niño
- Tiene riesgo de producir graves complicaciones
- Produce angustia familiar
- Genera múltiples consultas al pediatra
- Consume recursos sanitarios

Etiopatogenia

B. Espín Jaime

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

F. Argüelles Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

El reflujo gastroesofágico (RGE) se define como el paso retrógrado del contenido gástrico y en ocasiones del duodenal hacia el esófago de forma involuntaria. Se considera un fenómeno fisiológico que ocurre varias veces al día en las personas sanas, especialmente tras la ingesta. En los niños es habitual por la inmadurez de la barrera anti-reflujo, como luego veremos, que merma su eficacia. La mucosa esofágica es especialmente sensible a la acción del ácido clorhídrico, la pepsina y el jugo duodenal y, para defenderse de la agresividad de ellos, cuenta con una serie de factores, englobados bajo el término de mecanismos antirreflujo. La enfermedad por RGE (ERGE) aparece cuando la capacidad agresiva de los episodios de reflujo sobrepasa la capacidad defensiva del esófago llevada a cabo por dichos mecanismos antirreflujo. Todo ello implica que la etiopatogenia de la ERGE es multifactorial, participando en su aparición numerosos factores: fracaso de los mecanismos antirreflujo, hipersensibilidad de la mucosa esofágica, vaciamiento gástrico, frecuencia y duración de los episodios de reflujo, contenido de los mismos y respuesta de la vía aérea, entre los principales (1,2). Comprender la fisiopatología del RGE es importante para elegir métodos diagnósticos y terapéuticos adecuados.

El RGE es resultado de la incompetencia de los mecanismos anti-RGE. La efectividad de estos mecanismos es debida a la integridad anatómica y a la correcta funcionalidad de la barrera anti-RGE. La competencia de esta barrera depende fundamentalmente del esfínter esofágico inferior (EEI) que es una zona de alta presión más que un esfínter anatómicamente diferenciado (3).

MECANISMOS ANTIRREFLUJO

I. Barrera antirreflujo

El esófago está localizado en la cavidad torácica y sometido por tanto a presión negativa mientras que el estómago se ubica en la cavidad abdominal

donde existe presión positiva. La llegada del contenido gástrico al esófago se produciría de forma continuada si no lo impidieran una serie de elementos anatómicos y funcionales que en su conjunto forman la denominada barrera antirreflujo. En la **Figura 3** se representa esta barrera.

1. Esfínter esofágico inferior (EEI): es una zona de alta presión localizada entre el esófago distal y el estómago. No constituye una estructura anatómicamente diferenciada sino funcionalmente distinta al resto del esófago. En condiciones de reposo permanece contraído manteniendo una presión de unos 10-20 mmHg. Dicha presión se modifica a lo largo del día dependiendo del ciclo fisiológico (disminuye en el periodo postprandial, aumenta por la noche), con variaciones en la presión gástrica e intraabdominal y está sometida a la acción de varios factores que pueden modificarla (**Tabla 2**).

La incompetencia de este mecanismo antirreflujo puede deberse a dos situaciones fundamentalmente:

– Por un lado, la existencia de relajaciones transitorias del EEI (RTEEI), las cuales hoy en día se consideran el mecanismo primario principal que provoca el reflujo. Los episodios de RTEEI aparecen independientemente de la deglución, se caracteri-

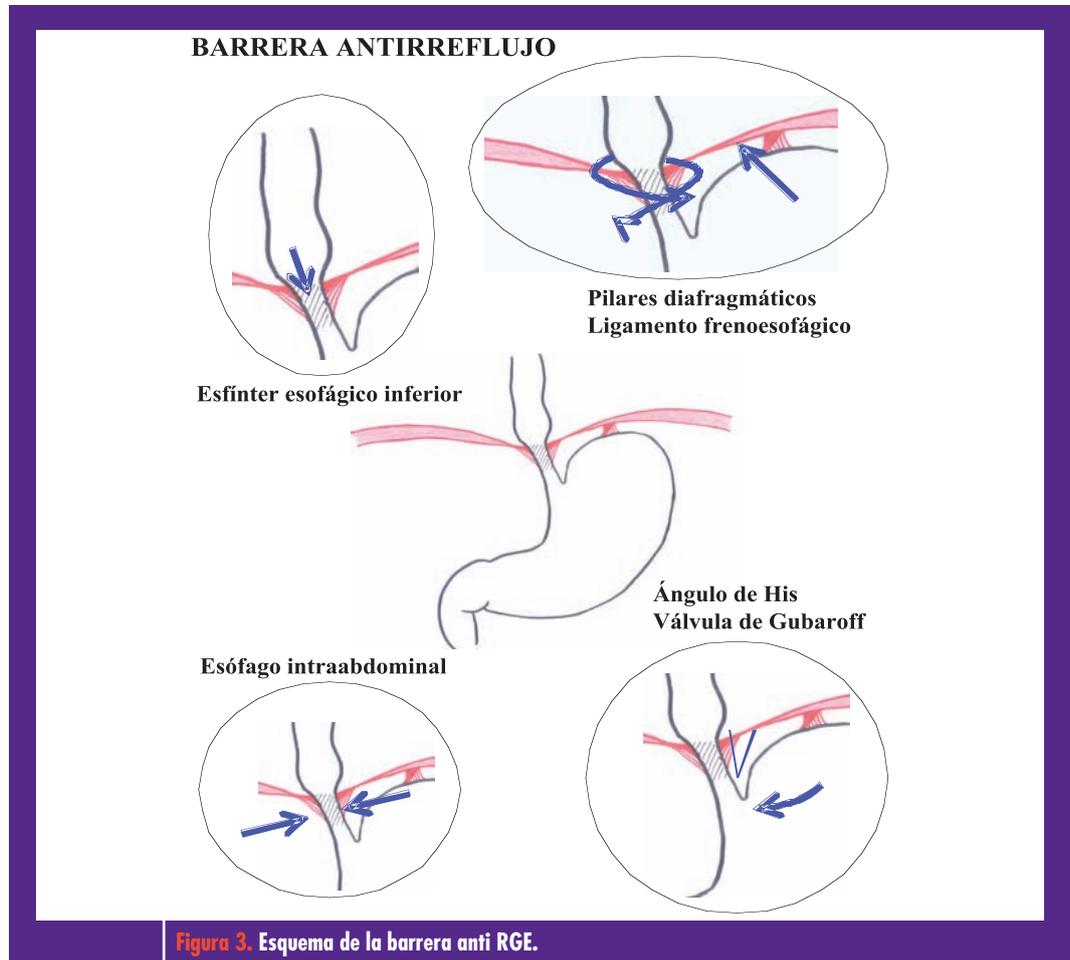


Tabla 2

Factores que modifican la presión del esfínter esofágico inferior

Agentes que elevan la presión del EEI

Hormonas y péptidos:

- Gastrina
- Motilina
- Vasopresina
- Calcitonina

Fármacos:

- Metoclopramida
- Domperidona
- Cisaprida
- Cinitaprida
- Indometacina
- Antiácidos

Otros:

- Proteínas
- Prostaglandinas F2 alfa
- Encefalinas

Agentes que disminuyen la presión del EEI

Hormonas y péptidos:

- Secretina
- Colecistoquinina
- Péptido intestinal vasoactivo
- Glucagón
- Estrógenos
- Somatostatina

Fármacos:

- Anticolinérgicos (atropina)
- Dopamina
- Bloqueantes de los canales del calcio
- Benzodiacepinas
- Cafeína
- Teofilina

Otros:

- Grasas
- Alcohol
- Chocolate
- Nicotina

zan por durar más de 10 segundos y se deben a un mecanismo reflejo que se inicia con la estimulación de los mecano-receptores de la pared gástrica como consecuencia de la distensión del estómago por aire o los alimentos. En las personas con ERGE parece que existe un aumento de la frecuencia y/o duración de las RTEEI (4).

– Por otro lado, la existencia primaria de un EEI hipotónico (< 10 mmHg) en condiciones basales resulta ser una circunstancia rara. Más frecuente es su aparición de forma secundaria como consecuencia del desarrollo de una esofagitis distal. La inflamación conllevaría el incremento de metabolitos del ácido araquidónico que actuarían disminuyendo el tono del EEI.

2. Factores anatómicos: el fundus gástrico sobrepasa en forma de cúpula en algunos centímetros la unión gastroesofágica formando un ángulo agudo a nivel del cardias (ángulo de His) (5) y dando lugar a la denominada válvula de Gubaroff. Ambos, junto con la porción intraabdominal del esófago distal actúan como mecanismo valvular unidireccional impidiendo el paso retrógrado del contenido gástrico al esófago. Además, el hiato esofágico, compuesto por los pilares del diafragma y el ligamento freno esofágico (que une el diafragma crural al esófago), ayuda a mantener una correcta situación y funcionamiento del esfínter esofágico inferior.

La pérdida de alguna de estas estructuras anatómicas no implica obligatoriamente un desequilibrio entre los factores favorecedores de RGE y los mecanismos antirreflujo. Así, la existencia de una hernia de hiato no siempre lleva pareja el desarrollo de una ERGE, y hay también pacientes que padecen ERGE con una región cardiohiatal anatómicamente bien conformada.

II. Aclaramiento esofágico

Tiene dos aspectos bien diferenciados, uno en relación con la actividad peristáltica esofágica y otro el que se produce mediante la salivación. Cuando el material gástrico refluye, en un primer momento es devuelto al estómago mediante una o dos contracciones enérgicas y la ayuda de la gravedad en la mayoría de los casos. El resto que quede en contacto con la mucosa se aclara por la acción de la saliva deglutida (6). La importancia que una adecuada peristalsis tiene como mecanismo defensivo del esófago frente a la agresividad del producto refluído es especialmente llamativa durante la noche. Se ha demostrado que existe una correlación entre la severidad de la lesión esofágica y la profundidad del defecto de aclaramiento esofágico, sobre todo cuando el paciente está en decúbito supino.

III. Resistencia de la mucosa

La mucosa esofágica se defiende de la agresión, además de por la actividad motora esofágica y la salivación, por la resistencia de su epitelio, diferenciándose una barrera preepitelial (constituida por una capa de moco y la capa de agua en la que los hidrogeniones son neutralizados por el bicarbonato existente en ella), una barrera epitelial (constituida por las membranas celulares, las

uniones intercelulares y un correcto funcionamiento celular) y una barrera postepitelial (constituida por el flujo sanguíneo de la mucosa, el cual contribuye a impedir la agresión del ácido y la pepsina aportando oxígeno, nutrientes y bicarbonato a la vez que retira productos potencialmente nocivos generados en el metabolismo celular).

El estado de la mucosa esofágica resulta ser un elemento importante en la expresión de la ERGE. Por un lado el desarrollo de una lesión en la mucosa esofágica distal pone en marcha un círculo vicioso mantenido por una disfunción en la peristalsis esofágica (ondas de baja amplitud y propagación anómala de las mismas), una disminución en el tono del EEI y un acortamiento inflamatorio del esófago que induce hernia de hiato. Todos estos son factores que empeoran el reflujo. Además, en la patogenia de los síntomas respiratorios que se relacionan con la ERGE se implican pequeñas aspiraciones de material refluido al árbol respiratorio pero, sobre todo, una hipersensibilidad de la mucosa a la presencia de contenido gástrico que refluye al interior del esófago con la puesta en marcha de un mecanismo reflejo vagal desencadenante de un broncoespasmo (7).

IV. Factores gástricos

Se ha sugerido que tanto la distensión abdominal como un retraso en el vaciamiento gástrico pueden contribuir a favorecer la ERGE. Un enlentecimiento en la evacuación gástrica conllevaría un aumento del volumen gástrico postprandial con mayor cantidad de ácido y de pepsina en su interior y su distensión daría lugar a un mayor número de relajaciones transitorias del EEI. Es frecuente hallar en pacientes con ERGE un vaciamiento gástrico lento que a veces se traduce clínicamente como sensación de saciedad precoz (6). La composición de la comida influye también en el ritmo de vaciamiento gástrico y la elevada osmolaridad y el contenido graso elevado retrasan la evacuación gástrica (9,10).

FACTORES AGRESIVOS

Son dependientes del material refluido siendo el más estudiado a lo largo de los años el ácido. La mayoría de los estudios, no obstante, parece indicar que la producción de ácido no está aumentada en los pacientes con ERGE y así, actualmente, se considera que el ácido es un factor necesario pero no suficiente para explicar la fisiopatología del RGE. Se consideran más nocivos otros elementos tales como la pepsina, la cual origina la digestión del epitelio a un pH <4, los ácidos biliares que por su acción detergente corrosiva podrían lesionar la mucosa, y la secreción pancreática, especialmente la tripsina (11).

FACTORES FAVORECEDORES

Ciertas situaciones favorecen el desarrollo de la ERGE (**Tabla 3**) y se consideran grupos de riesgo.

En el recién nacido y lactante la eficacia de los mecanismos antirreflujo está limitada debido a que tanto la barrera antirreflujo (anatomía de la zona y competencia del EEI) como el aclaramiento esofágico maduran con la edad. Junto a esta disfunción en los factores defensivos, otros posturales y relacionados con la alimentación tienden a favorecer la presencia del RGE (**Tabla 4**).

El aclaramiento de la mucosa esofágica es un mecanismo eficaz para disminuir la agresividad del material refluido y depende de la peristalsis secundaria del esófago que se desencadena en respuesta a la llegada del material refluido desde el estómago. Este aclaramiento es favorecido por la posición erecta (6).

Tabla 3

Situaciones que favorecen el desarrollo de ERGE

Alteraciones anatómicas: hernia hiatal, malformaciones congénitas (atresia esofágica, fístula traqueoesofágica)
Aumento de la presión intraabdominal: sobrepeso, embarazo
Enfermedades neurológicas
Enfermedad pulmonar crónica
Uso prolongado de sonda nasogástrica

Tabla 4

Factores favorecedores de RGE en el recién nacido y lactante

Peristalsis esofágica no progresiva en las primeras semanas
Ángulo de His obtuso
Ausencia de válvula de Gubaroff
EEI en situación supradiafragmática
Longitud escasa del EEI
Baja presión basal del EEI
Relajación postprandial prolongada del EEI
Posición en decúbito
Presiones sobre la cavidad abdominal
Alimentación líquida

Manifestaciones clínicas de RGE en el niño

Federico Argüelles Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Federico Argüelles Arias

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

La sintomatología de la ERGE es diferente según la edad del paciente aunque la fisiopatología sea la misma. La mayoría de los síntomas son debidos a episodios de reflujos ácidos, pero los reflujos no ácidos y los de contenido gaseoso también pueden causar síntomas. Las manifestaciones de la enfermedad pueden ser digestivas o extradigestivas.

DIGESTIVAS

El síntoma más frecuente es la regurgitación que consiste en la expulsión no precedida de sensación nauseosa y sin esfuerzo del contenido gástrico. Es necesario recordar que a la vez que el niño crece lo hace también el volumen del esófago lo cual condiciona que se precise mayor cantidad de material refluido para que sea exteriormente visible y se aprecie la regurgitación. En los niños mayores el material regurgitado puede no alcanzar el tercio proximal del esófago; en ellos no se aprecia la regurgitación como tal y en ocasiones sólo refieren la percepción de un sabor ácido o "raro" a nivel de la faringe (1).

En muchas ocasiones no es posible diferenciar la regurgitación del vómito aunque aquélla viene generalmente precedida de eructo y en los más pequeños aparece al cambio de postura, tras la risa o se sigue de hipo persistente. Cuando el contenido gástrico es expulsado por un vómito lo hace con fuerza de forma proyectiva y suele ir precedido de náuseas.

Otros síntomas digestivos dependen de la existencia de esofagitis como puede ser el dolor epigástrico o retroesternal, no siempre bien localizado por el paciente y en ocasiones presente en ausencia de esofagitis posiblemente por mayor sensibilidad del esófago, "esófago irritable" o por la distensión que produce la llegada del material refluido (2). El dolor es frecuentemente post-prandial.

El lactante manifiesta con frecuencia el dolor como irritabilidad, rechazo del alimento y a veces movimientos tónicos de lateralización de cuello y cabeza, el denominado síndrome de Sandifer e incluso la adopción de opistótonos. El reflujo gastroesofágico es una causa frecuente de anorexia en el lactante. La emisión de eructos repetidos aparece también en la semiología del RGE (3). No es raro que la sintomatología sea achacada a "cólico del lactante" (4).

Estos niños presentan trastornos del sueño y despiertan a medianoche irritables y con llanto enérgico que se calma con la deglución de unos sorbos de agua o leche. Los padres pueden observar que el niño mientras duerme realiza movimientos deglutorios.

A veces el reflujo produce sialorrea intensa e hipo persistente. También se han descrito erosiones en el esmalte dentario por la acción del contenido gástrico sobre los dientes.

Los pacientes pueden padecer asimismo dolor torácico, retroesternal sobre todo en niños mayores que no suelen referirlo espontáneamente pero sí en un interrogatorio dirigido, igual que ocurre con la pirosis. Los niños más pequeños, si expresan dolor, lo localizan preferentemente en la región epigástrica (5).

En los niños, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, es posible que la ERGE produzca malnutrición y en algún caso un síndrome de enteropatía pierde-proteínas secundario a la inflamación de la mucosa esofágica.

También pueden aparecer signos y síntomas consecuencia de la presencia de esofagitis como la disfagia, retención de alimentos por estenosis péptica o hemorragias en forma de hematemesis y/o melenas que pueden causar anemia y también la aparición del esófago de Barrett en el que aparece metaplasia en la mucosa esofágica como consecuencia del reflujo mantenido, sustituyéndose el epitelio escamoso esofágico normal por epitelio columnar. La prevalencia de esta complicación en niños no es bien conocida (6).

No hay muchas referencias respecto de la incidencia de esófago de Barrett en la edad pediátrica pero algunos autores comunican una frecuencia de 13% en niños sometidos a endoscopia y biopsia esofágica. En nuestra experiencia la frecuencia es baja. Afortunadamente la degeneración del esófago de Barrett en adenocarcinoma es muy rara en el niño (7).

Como consecuencia de la agresión del contenido gástrico sobre la mucosa esofágica pueden aparecer pólipos inflamatorios que se resuelven tras la cirugía anti-reflujo. Este hecho avala la relación causa-efecto entre reflujo y pólipos mucosos en esófago.

Hay una serie de signos que sugieren que el origen de los síntomas no es el RGE:

- Contenido bilioso del material expulsado.
- Comienzo después de los seis meses de vida.

- Hematemesis repetida o hematoquecia.
- Distensión abdominal.
- Fiebre, afectación del estado general, visceromegalia.
- Macro o microcefalia.
- Convulsiones.

EXTRADIGESTIVAS

No en todos los casos la semiología de la ERGE es sugestiva de patología esofágica y es preciso conocer bien el problema para pensar en ERGE ante niños con semiología respiratoria recurrente, crisis de apnea, otitis de repetición y/o disfonía.

El RGE se presenta en lactantes, niños y adolescentes sanos, pero en los lactantes y niños pequeños el riesgo de que el material refluido desde la cavidad gástrica llegue a las vías respiratorias es mayor que en el adulto lo cual coloca a los niños de corta edad en situación de riesgo para padecer complicaciones supraesofágicas del RGE. A pesar de conocer esta situación no se dispone actualmente de estudios que acrediten la evidencia de la relación causa-efecto, salvo para la relación de reflujo gastroesofágico y crisis de apnea o neumonía recurrente. Los datos relativos al protagonismo del RGE en la producción de otitis, sinusitis o laringitis carecen de datos concluyentes y tampoco demuestran la efectividad del tratamiento para mejorar estas manifestaciones. Los trabajos que existen presentan sesgos porque el diagnóstico no está basado en criterios uniformes y algunos pacientes incluidos padecen alteraciones neurológicas u otras enfermedades que suman factores de riesgo para padecer problemas respiratorios.

Crisis de apnea

Los recién nacidos y lactantes pueden responder a los estímulos laríngicos con apnea central u obstructiva mientras que los niños mayores responden a este estímulo con tos. Cuando se toman registros simultáneos de pH intraesofágico, frecuencia cardíaca, movimientos de la pared torácica y flujo nasal, se observa que los episodios de RGE preceden a la apnea en los pequeños y se ha demostrado experimentalmente que la infusión de ácido en la tráquea de animales produce apnea lo cual no ocurre al instilar agua.

La aplicación de la impedanciometría intraesofágica al estudio del RGE ha demostrado que en los niños el 70% de los episodios de RGE llega a la faringe pero no todos son ácidos y ello explica que la pHmetría, que sólo detecta RGE ácido, no pueda demostrar la relación mencionada. No obstante, cuando se

contabilizan también RGE no ácidos, tampoco se puede establecer con claridad esta relación porque sólo el 30% de las crisis de apnea ocurren dentro de los 30 segundos que preceden o siguen al RGE (8).

Hiperreactividad bronquial

En niños afectados de asma es muy frecuente encontrar síntomas sugestivos de RGE y en series amplias se comunica hasta 61% de casos. También pueden encontrarse en la literatura trabajos que demuestran la mejoría del asma tras la instauración de tratamiento médico anti RGE pero faltan estudios doble ciego controlados con placebo. Asimismo hay trabajos realizados con series amplias que comunican 85% de éxito del tratamiento quirúrgico del RGE en niños asmáticos (9).

El RGE puede considerarse como un desencadenante de broncoespasmo en niños que padecen hiperreactividad bronquial que se puede desencadenar por otros mecanismos y no sólo por el RGE. Esta consideración explica que un eficaz tratamiento anti RGE consiga en algunos casos sólo la disminución de los paroxismos de asma, pero no su desaparición completa ya que la hiperreactividad persiste (10).

Signos y síntomas que sugieren la relación asma/RGE en el niño:

- Aparición precoz del asma.
- Resistencia a broncodilatadores y/o corticoides.
- Asma intrínseca.
- Dolor epigástrico o retroesternal.
- Paroxismos nocturnos de tos, sibilancias o disnea.

Neumonía recurrente

Se habla de neumonía recurrente si aparecen más de dos episodios en un año o más de tres durante la infancia. Hay trabajos que relacionan la existencia de esta recurrencia con RGE pero estudian grupos muy heterogéneos que incluyen niños normales y niños con grave afectación del sistema nervioso o con anomalías anatómicas del tracto digestivo (11).

Para establecer la relación causa-efecto RGE-neumonía hay que descartar otras causas como cuerpo extraño, fibrosis quística o anomalías anatómicas. La obtención de un estudio normal de pHmetría intraesofágica de 24 horas no descarta el protagonismo del RGE en la producción de neumonía. Se ha utilizado para demostrar la posible asociación el conteo de macrófagos cargados de lípidos en el aspirado broncopulmonar, pero estas células pueden estar también presentes en el aspirado de niños sin patología. La escintigrafía esofágica con isótopos también puede ser útil para detectar la aspiración del contenido gástrico pero hay que tener en cuenta la posible retención de material radioactivo en

el anillo linfático de Waldeyer y la posterior aspiración dando lugar a falsos positivos porque este material aspirado no procede del contenido gástrico (12).

Otras manifestaciones extradigestivas

Anomalías laríngeas tales como laringomalacia y estenosis subglóticas se asocian frecuentemente con RGE. También se ha comprobado mayor prevalencia de RGE en niños con laringotraqueitis recidivante y con disfonía de repetición. Es imposible discernir si el RGE es causa o consecuencia ya que el esfuerzo respiratorio puede desencadenar RGE. El diagnóstico se basa en el hallazgo de laringitis por reflujo con edema de la porción posterior de la glotis, eritema laríngeo y úlceras laríngeas. El estudio anatomopatológico de las biopsias de laringe ayuda poco porque los hallazgos son similares a los de la laringitis alérgica (13,14).

Hay estudios no controlados que permiten sospechar la relación entre RGE y sinusitis en niños de edades comprendidas entre 2 y 18 años (15).

El material regurgitado puede también teóricamente producir edema alrededor del orificio de la trompa de Eustaquio y provocar otitis media. No obstante los estudios epidemiológicos no demuestran diferencias en la incidencia de otitis media en niños con RGE respecto de niños sanos.

Diagnóstico

F. Argüelles Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

B. Espín Jaime

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

A. M. Argüelles Arias

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

A pesar de la proliferación existente en la actualidad de sofisticados medios diagnósticos tanto de imagen como electrofisiológicos, la historia clínica y la exploración física son de vital importancia y suelen bastar para hacer el diagnóstico de RGE y para confirmar la sospecha de complicaciones (**Tablas 5, 6 y 7**). Las distintas pruebas complementarias, como indica su denominación, sirven para apoyar o descartar el juicio diagnóstico elaborado tras la anamnesis y la exploración valorando aspectos diferentes de la patología tales como la cuantificación de los episodios de reflujo, detección de complicaciones, relación de los episodios de reflujo con la sintomatología, diagnóstico de anomalías anatómicas asociadas, valoración de la eficacia del tratamiento y para hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías (procesos infecciosos, obstrucción intestinal, intolerancias a proteínas alimentarias, alteraciones metabólicas, psicológicas, medicamentos) que pueden ocasionar lo que se ha venido a denominar un RGE secundario (**Tabla 8**) (1,2).

Tabla 5

Criterios diagnósticos Roma III de regurgitación del lactante

- ≥ 2 regurgitaciones al día durante al menos tres semanas
- Ausencia de signos de alarma
- Ausencia de signos de alteraciones metabólicas, gastrointestinales o del sistema nervioso central que expliquen los síntomas

Tabla 6

Signos de alerta que orientan hacia el desarrollo de ERGE complicada

- Pirosis
- Disfagia
- Fallo de medro
- Hematemesis
- Sangre oculta en heces
- Anemia
- Rechazo en la alimentación
- Dificultades en la deglución
- Llanto excesivo e irritabilidad
- Pausas de apnea
- Aspiración
- Posturas anómalas

Tabla 7

Signos de alerta que orientan hacia la existencia de un RGE secundario

- Inicio de la clínica después de los 6 meses
- Vómitos proyectivos
- Vómitos biliosos
- Diarrea
- Estreñimiento
- Distensión abdominal
- Visceromegalias
- Fiebre
- Convulsiones
- Fontanela abombada
- Letargia
- Macro o microcefalia
- Enfermedades genéticas con riesgo aumentado de malformaciones (por ejemplo trisomía 21)

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

El estudio radiológico con bario esofagogastroduodenal nos permite el diagnóstico de anomalías anatómicas (estenosis pilórica, hernia hiatal, malrotación, estenosis esofágica) pero no es útil para determinar la presencia o ausencia de RGE patológico teniendo una alta tasa de falsos positivos y negativos (3). Además es un examen que utiliza radiación ionizante con los inconvenientes que ello conlleva.

Tabla 6

Pruebas complementarias en el estudio del RGE

Prueba	Ventajas	Desventajas
Tránsito baritado	Identifica alteraciones anatómicas	Irradiación No cuantifica RGE Sensibilidad y especificidad bajas
Ecografía abdominal	Detecta obstrucciones distales Detecta reflujos ácidos y no ácidos	No cuantifica el RGE Dependiente de la habilidad del radiólogo
Phmetría esofágica	Cuantifica RGE ácido Sensibilidad y especificidad altas	No detecta reflujos $\text{pH} > 4$ No valora volumen de reflujo No detecta complicaciones
Gammagrafía isotópica	Valora vaciamiento gástrico Detecta broncoaspiraciones	Falta de estandarización Ausencia de tablas de normalidad según la edad Sensibilidad baja
Endoscopia digestiva alta	Detecta complicaciones del RGE	No cuantifica RGE Sensibilidad baja
Impedanciometría	Identifica RGE no ácido Valora volumen de reflujo Sensibilidad y especificidad altas	Alto coste

La visualización de los episodios de reflujo mediante ecografía abdominal es un procedimiento útil que sin embargo precisa generalmente de un tiempo elevado y depende en gran medida de la pericia del radiólogo. Detecta reflujos independientemente del pH pero no informa sobre datos anatómicos ni cuantitativos. Es una exploración inocua que no suele incluirse rutinariamente en el estudio del paciente con sospecha de ERGE (4).

PHMETRÍA ESOFÁGICA

La monitorización del pH esofágico mediante la colocación transnasal de un electrodo por encima del EEI es una de las técnicas más empleadas para diagnosticar el RGE ya que permite medir la frecuencia y duración de los reflujos ácidos, el cual viene definido por un $\text{pH} < 4$ de al menos 15 segundos de dura-

ción. El registro debe analizarse posteriormente teniendo en cuenta una serie de factores que pueden afectarlo tales como la dieta, la posición, la actividad diaria, la localización del electrodo y la medicación (5,6). De entre las numerosas variables que se obtienen (número de episodios, episodio de reflujo más largo, número de episodios > 5 minutos, tiempo medio de recuperación del pH, índice oscilatorio o porcentaje del tiempo en el que el pH oscila entre 3,75 y 4,25, índice de síntomas, área bajo la curva...) dos destacan especialmente (7):

- **Índice de reflujo (IR) o porcentaje de tiempo con pH menor de 4.** Es el más empleado en la práctica clínica, considerándose anormal cuando es mayor del 6% en niños mayores de 1 año y mayor del 12% en menores de esa edad.

- **Área bajo la curva de pH inferior a 4.** Cuantifica la acidez de los reflujos y mide no sólo el pico máximo en el episodio de reflujo sino también la relación tiempo-pH. Es la variable que más se correlaciona con el grado de esofagitis y el mejor parámetro que, independientemente de la edad, predice la evolución posterior de los pacientes.

Los pacientes con RGE patológico no constituyen un grupo homogéneo, pudiendo distinguirse a grandes rasgos tres grupos:

- **Grupo 1:** predominio del reflujo en bipedestación y exposición normal en decúbito. Se caracterizan por presentar un elevado número de episodios en bipedestación, generalmente de corta duración, postprandiales. Debido a que el tiempo de contacto de la mucosa con el ácido no suele ser elevado, es rara la presencia de lesión histológica severa.

- **Grupo 2:** presencia de episodios de RGE nocturno, en decúbito. Tienen tendencia a ser de duración prolongada y suelen ocasionar una disminución de la sensibilidad mucosa junto con lesiones histológicas más graves.

- **Grupo 3:** con episodios tanto en decúbito como en bipedestación, reuniendo las características de los dos grupos anteriores.

La phmetría esofágica de 24 horas es una prueba con una sensibilidad y especificidad altas para el diagnóstico y aunque se considera el método de referencia en el diagnóstico del RGE tiene una serie de limitaciones que se resumen en la **Tabla 9**. Sus indicaciones fueron establecidas por la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (NASPGHAN) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) (8):

- Control de la eficacia del tratamiento médico o quirúrgico.
- Estudio de la correlación de los episodios de RGE con síntomas extradiestivos.
- Cuando hay síntomas sugestivos de RGE y la evolución no es favorable a pesar de instaurar el tratamiento correcto.

Tabla 9

Limitaciones de la phmetría esofágica

- No es fisiológica
- No mide reflujos con pH >4
- Muchas veces no se correlaciona el índice de reflujo con el grado de esofagitis
- No detecta complicaciones
- No valora el volumen refluido.
- En algunos pacientes la phmetría es normal pero breves episodios de RGE pueden ocasionar complicaciones importantes tales como episodios aparentemente letales

IMPEDANCIOMETRÍA ELÉCTRICA MÚLTIPLE MULTICANAL

Permite detectar movimientos de fluidos o gases en el interior del esófago mediante la colocación de un catéter con varios electrodos y 1 ó 2 sensores de pH. Cuando el esófago está vacío, la impedancia es elevada, disminuyendo cuando pasa el bolo alimenticio y aumentando cuando pasa el aire. Esto posibilita detectar todos los episodios de reflujo, la altura del esófago a la que llega el material refluido, identificar el contenido, su dirección y su localización independientemente del pH. Puede tener utilidad para relacionar el RGE con síntomas respiratorios como tos y apnea y para estudiar la función del esófago antes de la cirugía, pero además de ser una técnica de alto coste, requiere más tiempo que la phmetría y está sometida posiblemente a una mayor variabilidad interobservadores y a una menor reproducibilidad (9).

ENDOSCOPIA DIGESTIVA

Permite valorar el grado de lesión del reflujo sobre la mucosa y descartar otras causas de esofagitis (infecciones, enfermedad de Crohn, esofagitis eosinofílica). No es útil para diagnosticar la existencia de RGE.

Se debe indicar siempre que existan signos de alarma tales como disfagia, anemia, hemorragia digestiva o fallo de medro, sugestivos todos ellos de la existencia de las complicaciones ligadas al RGE (10,11).

Se estima que entre un 30 y 50% de los pacientes con ERGE tienen una mucosa macroscópicamente normal. Además, debe tenerse en cuenta que existe una gran variabilidad entre endoscopistas a la hora de valorar las imágenes visualizadas. Para obviar este sesgo se han establecido una serie de clasificaciones endoscópicas siendo las más usadas en la clínica las de Savary-Miller y la de Los Ángeles (**Tablas 10 y 11**), aunque ninguna de ellas ha sido validada

Tabla 10

Clasificación de Los Ángeles

Grado	
A:	Una o más erosiones < 5 mm que no se extienden entre las crestas de 2 pliegues mucosos
B:	Una o más erosiones > 5 mm que no se extienden entre las crestas de 2 pliegues mucosos
C:	Erosiones que se extienden entre las crestas de 2 o más pliegues mucosos. Afectan < 75% de la circunferencia esofágica
D:	Erosiones que afectan a más del 75% de la circunferencia esofágica.

Tabla 11

Clasificación de Savary-Miller

Grado	
0:	No lesiones
1:	Una o múltiples lesiones o un solo pliegue con erosiones eritematosas
2:	Múltiples erosiones que pueden ser confluentes, afectando varios pliegues
3:	Múltiples erosiones circunferenciales
4:	Úlceras, estenosis o acortamiento
5:	Epitelio de Barrett

en niños. Se utilizan también los datos del estudio anatomopatológico (Tabla 12).

OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Con menor frecuencia se emplean:

– La **gammagrafía isotópica**, consistente en la ingestión de leche o alimentos marcados con un isótopo (generalmente el tecnecio) y la valoración posterior a través de una gammacámara de la radiactividad en las regiones a estudiar (esófago, estómago y pulmones). Tiene utilidad en dos situaciones concretas: el estudio del vaciamiento gástrico y la detección de microaspiraciones en el árbol bronquial (12). No obstante el material detectado en el árbol bron-

Tabla 12

Clasificación del daño histológico

Grado	
0	Normal
1a	Hiperplasia de la zona basal
1b	Elongación de las papilas
1c	Vascularización
2	Polimorfonucleares en el epitelio, lámina propia
3	Polimorfonucleares con defecto en el epitelio
4	Ulceración
5	Epitelio columnar aberrante

quial puede proceder del isótopo retenido en orofaringe y no del contenido gástrico. Como este contenido a menudo tiene material lipídico que captan los macrófagos, la detección de macrófagos cargados de lípidos en el material del aspirado broncoalveolar puede indicar la existencia de aspiraciones del contenido gástrico refluido al esófago. El valor de esta técnica es muy discutido actualmente (13).

– La **manometría esofágica** es una herramienta diagnóstica que aporta información cualitativa y cuantitativa acerca de anomalías motoras del esófago midiendo las presiones intraluminales y la coordinación de la actividad motora esofágica. La utilidad de esta técnica en el estudio del paciente con RGE reside en su capacidad de excluir o confirmar anomalías motoras esofágicas. Solo debe indicarse en todos los pacientes en los que haya disfagia sin estenosis, síntomas atípicos o se considere una posible indicación de cirugía antirreflujo.

A pesar de que el RGE se considera primariamente como una anomalía de la motilidad esofágica, esta técnica tiene un papel secundario en el proceso diagnóstico de esta patología porque sus resultados no sirven para discriminar entre pacientes con RGE y controles.

Los resultados de esta exploración no determinan la actitud terapéutica (14,15).

Pronóstico

B. Espín Jaime

Sección de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

F. Argüelles Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Es bien conocido que el RGE es una circunstancia ligada al desarrollo en el lactante. Especialmente frecuente en los primeros meses de vida, se estima que a los 4 meses lo padecen el 67% de los lactantes, disminuyendo la incidencia con la edad hasta alcanzar el 5% a los 12 meses de edad (1).

En contraste con el RGE fisiológico que cura sin secuelas, la ERGE es una condición en la que el RGE es patológico. Su pronóstico en el niño por debajo de los 18 meses de edad es generalmente bueno ya que la maduración de los mecanismos antirreflujo va a facilitar la curación: alrededor del 60% de pacientes por debajo de esta edad curan sin secuelas, un 30% persiste sintomático después de los 4 años de edad y un 10% puede presentar complicaciones severas (2). Se conoce muy poco acerca de la prevalencia y la historia natural de la ERGE que aparece en el niño y el adolescente. Los pocos estudios publicados estiman una prevalencia de los síntomas por ERGE en niños de 3 a 18 años que varía del 1,8 al 22% (3) y muestran, simulando la sintomatología del adulto, una tendencia a la cronificación de los síntomas en los niños mayores con la resolución de manera espontánea la clínica en no más de la mitad de los casos (4,5). Además, adultos con RGE a menudo tienen una historia que sugiere presencia del mismo en la infancia, sugiriendo que el RGE en el adulto puede comenzar en la infancia (6).

COMPLICACIONES

La ERGE no tratada puede conducir en el niño, al igual que en el adulto, a complicaciones severas tales como:

- **Esofagitis:** su existencia en el niño puede manifestarse no solo como pirosis sino, más frecuentemente, como irritabilidad, posturas de hiper-extensión

o lateralización del cuello (síndrome de Sandiffer), hemorragia digestiva o fallo de medro.

– La **úlceras esofágica profunda** no es una complicación frecuente. Cuando aparece lo hace entre la mucosa esofágica y cardial o sobre mucosa gástrica ectópica (esófago de Barrett), pudiendo ocasionar una hemorragia digestiva y más rara vez perforación.

– La **estenosis** es una complicación de pacientes con clínica de ERGE severo de muchos años de evolución cuya prevalencia varía mucho según los estudios (del 1 al 10% de los pacientes con esofagitis). Suelen ser cortas y anulares, localizándose en la parte más distal del esófago. La aparición progresiva de disfagia (no solo por la disminución del diámetro esofágico sino por las alteraciones motoras asociadas) es el síntoma que debe alertar sobre su desarrollo.

– **Esófago de Barrett:** se caracteriza por la sustitución del epitelio escamoso normal del esófago por epitelio columnar o cilíndrico (de características similares a las del estómago e intestino) cuando se produce la reepitelización de erosiones o úlceras. Aunque predomina más en el adulto también se ha diagnosticado en niños, obligando su presencia a la realización de revisiones endoscópicas periódicas (cada 1-2 años) con toma múltiple de biopsias ya que se considera una entidad paraneoplásica (un 5-10% evolucionan a adenocarcinoma).

Una cuestión debatida es porqué en algunos enfermos el RGE origina sólo una esofagitis y en otros un esófago de Barrett. La diferencia puede depender de factores congénitos (persistencia de tejido columnar fetal o de islotes heterotópicos de mucosa gástrica) y factores ambientales (anomalías de los factores de crecimiento epitelial, *Helicobacter pylori* o existencia de un reflujo alcalino) (7).

Hay estudios (8) que relacionan la ERGE severa con un locus del cromosoma 13 (13q14). Este condicionante genético puede determinar la evolución y el pronóstico de la enfermedad por RGE.

Tratamiento

F. Argüelles Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

F. Argüelles Arias

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

El RGE puede considerarse útil para descomprimir el estómago en el periodo post-prandial inmediato y si no es suficientemente intenso y/o prolongado para provocar síntomas sugestivos de enfermedad y que afectan la calidad de vida del paciente no es necesario tratar. Estaremos ante el llamado “regurgitador feliz”, situación frecuente en los primeros meses de la vida (1).

No obstante si hay afectación esofágica porque se rompe el equilibrio dinámico entre factores defensivos y agresivos para la mucosa esofágica, o se afecta la nutrición del paciente, o hay semiología extradigestiva o degradación de la calidad de vida del niño, estaremos ante la llamada ERGE y hay que tratar adecuadamente en tiempo y forma.

La evolución prolongada de la ERGE no tratada, como ya se ha comentado, puede dar lugar a severas complicaciones como el esófago de Barrett, la estenosis péptica o la afectación faringo-laríngea y pulmonar y la subnutrición (2).

En los niños la evolución espontánea de las regurgitaciones es hacia la curación y en el 60% de los casos desaparecen antes de los 18 meses pero el resto continúa sintomático y a los 4 años pueden presentar complicaciones como las comentadas anteriormente.

Es preciso diferenciar bien el regurgitador sano o “regurgitador feliz” del que tiene una ERGE evitando la aplicación de técnicas diagnósticas costosas, molestas y a veces no exentas de riesgo.

En los más pequeños hay que aplicar tratamientos seguros y seguir controles rutinarios.

En una primera fase debemos tranquilizar a la familia explicando la naturaleza del problema y su escasa o nula repercusión sobre la salud del niño. Si no se realiza esta información de manera adecuada la familia se angustia y consulta una y otra vez en busca de medidas terapéuticas eficaces. El apoyo y la participación de la familia es imprescindible y el médico que conoce el entorno familiar puede con sus comentarios disipar la angustia (3).

El soporte nutricional de estos niños no debe descuidarse. En esta primera fase se aconseja también el tratamiento postural sobre todo en lactantes, sin olvidar que el decúbito prono no es recomendable por el mayor riesgo de muerte súbita que ello representa. Parece más aconsejable colocar al niño en decúbito lateral izquierdo y horizontal ya que la inclinación no aporta ventajas (4). Esta postura no es fácil de mantener sin fijar al niño en la cuna y ello le resta utilidad en muchos casos.

En una segunda fase se aconseja prescribir en lactantes una fórmula espesada que cubra sus necesidades, que facilite el vaciamiento gástrico y que disminuya el número de regurgitaciones. Los espesantes utilizados son la harina de semilla de algarroba, la carboximetilcelulosa sódica y almidón de maíz o arroz. La digestibilidad de estos productos es diferente y en algunos lactantes alimentados con estas fórmulas se detecta creatorrea que es de origen bacteriano. Esta suplementación para espesar las fórmulas para lactantes modifican la composición de las mismas y no debe superar 2 g/100 ml y debe corresponder a un porcentaje inferior al 30% de los hidratos de carbono totales de la fórmula.

La harina de semilla de algarroba ablanda las heces porque la fibra llega intacta al colon y allí absorbe agua, por ello es útil en niños con estreñimiento. No se ha comprobado que modifique la absorción de nutrientes. No obstante la directiva 95/2 de la Unión Europea prohíbe su utilización en las leches para lactantes menores de 6 meses y limita su utilización a las fórmulas de continuación a una concentración máxima de 1 g/l. Posteriormente el *Scientific Commite for Foods* de la Comunidad Económica Europea publica el 25 de marzo de 1999 una propuesta de enmienda a esta directiva comunitaria en el anexo VI según la cual la harina de semilla de algarroba puede utilizarse a una concentración inferior a 10 g/l en las leches infantiles desde el nacimiento para la reducción de las regurgitaciones (5).

La adición a las fórmulas de almidón de maíz le da mayor untuosidad por lo que puede causar saciedad precoz.

El espesamiento de las leches para lactantes disminuye los episodios de llanto y el número de regurgitaciones pero al hacer estudios mediante pHmetría intraesofágica no se evidencia disminución del índice de reflujos e incluso se comprueba en algunos pacientes aumento de la duración de los reflujos lo que demuestra menor capacidad de aclaramiento. Por esta razón no se aconseja este tratamiento dietético en lactantes con esofagitis.

Cuando se estudia el RGE mediante ecografía se demuestra que el número de reflujos se modifica poco tras tomar una leche espesada respecto de los hallazgos tras una toma de leche con la misma composición pero sin espesar pero sí se comprueba una evacuación más rápida en el primer caso (6).

La mejoría clínica sí que se demuestra al dar estas fórmulas espesadas y ello repercute de forma muy positiva en la angustia familiar. Es muy probable

que la respuesta a estas modificaciones de la dieta difieran en esófagos sanos respecto de lo que ocurre en esófagos afectados de esofagitis péptica.

Otra medida dietética recomendada es la reducción del volumen de las tomas lo que supone aumentar el número de tomas para no disminuir la ingesta diaria. Esta medida reduce la distensión gástrica post-prandial y ello teóricamente debe reducir las regurgitaciones, pero también es cierto que hay más periodos post-prandiales y con ello más relajaciones del esfínter esofágico inferior lo que puede incrementar el número de regurgitaciones. Esta última medida no siempre es posible por el trabajo de los padres y cuidadores y porque el lactante hambriento no admite esta reducción del volumen de las tomas (7).

La modificación de la composición proteica de la leche para lactantes también se ha considerado en el tratamiento de las regurgitaciones. Se sabe que la caseína retrasa el vaciamiento gástrico y se ha propuesto disminuir su concentración, pero también es cierto que la caseína tiene más efecto tampón sobre la acidez gástrica y ello podría resultar beneficioso para lactantes con RGE.

Un aspecto interesante a tener en consideración es la posibilidad de que un RGE persistente sea la manifestación clínica de intolerancia a proteínas de la leche lo cual requerirá un tratamiento adecuado con el uso de hidrolizados proteicos o fórmulas de soja (8).

En niños mayores se prohíbe la ingesta de sustancias que pueden disminuir el tono del EEI como el chocolate, la menta, el café, el plátano, la vainilla, las bebidas con gas o cola, los zumos ácidos, los alimentos muy grasos o las comidas copiosas y no debe ser fumador pasivo. Se recomienda comer despacio, masticar bien evitando la deglución de aire. La comida ha de tomarse tibia y no debe acostarse el paciente hasta después de una hora de haber comido.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Conocida la fisiopatología del RGE es fácil deducir la estrategia terapéutica en cada caso tras aplicar las recomendaciones dietéticas y posturales que se han comentado y que son de utilidad discutible.

Se han utilizado fármacos para facilitar el vaciamiento gástrico y con su utilización se pretende evitar la distensión gástrica y evitar el paso retrógrado del contenido gástrico hacia el esófago, son los llamados fármacos procinéticos relacionados a continuación:

- Metoclopramida
- Domperidona
- Cisaprida
- Eritromicina

La **metoclopramida** es un derivado de la procainamida sin efectos anestésicos ni cardíacos. Inhibe la acción de la dopamina por bloqueo de sus receptores en intestino y cerebro. Tiene efecto antiemético central y posee efectos colinérgicos estimulando la peristalsis intestinal. Sus efectos sobre el esófago y sobre el tono del esfínter esofágico inferior (EEI) no son bien conocidos. Es un fármaco que cruza la barrera hematoencefálica e incluso correctamente dosificado puede provocar distonía y síntomas de afectación extrapiramidal, sobre todo en menores de 6 meses. También puede estimular la producción de prolactina provocando galactorrea. Se ha relacionado asimismo con la inducción de *Torsade de points* (9).

Los datos disponibles para valorar la utilidad de este fármaco en el tratamiento de la ERGE son contradictorios y los resultados positivos se refieren sobre todo a la administración intravenosa del fármaco. La administración oral no disminuye la frecuencia ni la duración de los episodios de RGE en niños con ERGE. Ello, unido a la posibilidad de los efectos adversos comentados, limita su aplicación en pediatría. La farmacocinética de este fármaco en niños difiere de la del adulto siendo el aclaramiento plasmático más prolongado en aquéllos (10).

Cisaprida. Estudios comparativos de los diferentes procinéticos para valorar su eficacia concluyen que cisaprida es el más adecuado. Una revisión Cochrane sobre cisaprida en niños que analiza datos de 236 pacientes y compara cisaprida con placebo concluye que existe diferencia significativa respecto de presencia/ausencia de síntomas y que cisaprida reduce el número de episodios de reflujo y también su duración con disminución del índice de reflujo en la pHmetría. Cisaprida aumenta también la salivación y así incrementa la capacidad neutralizante de la saliva deglutida.

Es un fármaco bien tolerado aunque produce en algunos pacientes diarrea transitoria y dolor cólico. Puede producir prolongación del espacio QT del electrocardiograma y arritmia y también se han comunicado casos de afectación extrapiramidal, convulsiones y en prematuros colostasis (11).

Cisaprida se metaboliza en hígado a través del citocromo P-450 y no existen dudas de que como otras muchas drogas prolonga el espacio QT por retraso en la repolarización cardíaca y aunque muchos estudios no demuestran tal efecto se han comunicado casos de *Torsade de pointes* por cisaprida sobre todo si se administra concomitantemente con macrólidos. Se ha comunicado la posibilidad de que determinados genotipos sean responsables de estos efectos sobre la repolarización cardíaca de cisaprida. Actualmente este fármaco no es utilizable por no estar en el mercado a causa de estos efectos adversos comunicados.

Domperidona. Hay pocos estudios que demuestren la eficacia de domperidona en el tratamiento del RGE en niños y no hay ensayos controlados frente a placebo para valorar la acción sobre la presión del EEI. La mayoría de es-

tudios se refieren a niños mayores y en combinación con otros fármacos. Domperidona sola no ha resultado superior a placebo. Es mejor tolerada que metoclopramida. Se ha comprobado que posee también la capacidad de actuar sobre el espacio QT del electrocardiograma. Su eficacia en el tratamiento del RGE usada aisladamente es pobre de acuerdo con los datos disponibles de ensayos clínicos, aunque estos estudios son escasos. En niños con diabetes mellitus tipo I que presentan dispepsia y gastroparesia domperidona fue más útil para tratar esta sintomatología que cisaprida (12).

Eritromicina. Hay pocos estudios randomizados controlados frente a placebo con esta molécula en niños. Eritromicina tiene efecto procinético administrada por vía intravenosa aunque se ha sugerido también actividad si se administra por vía oral. Se ha demostrado su eficacia para reducir el residuo gástrico en niños con alimentación enteral.

Se ha comunicado también su acción sobre el espacio QT y la posibilidad de que produzca fibrilación ventricular. No obstante no se han recogido efectos severos en niños tratados con eritromicina como procinético salvo en prematuros que la recibieron por vía endovenosa. En lactantes pequeños incrementa el riesgo de aparición de estenosis hipertrófica de píloro igual que cuando es administrada a la madre en el último trimestre de embarazo. Utilizada a dosis baja puede inducir resistencias bacterianas. Actualmente están en desarrollo moléculas de estructura similar a eritromicina pero sin efecto antibiótico (13).

Otros procinéticos. Si se tiene en cuenta la fisiopatología del RGE los procinéticos juegan un papel importante en su tratamiento farmacológico, sin embargo la eficacia de los distintos fármacos es diferente. Cisaprida demostrada eficaz está proscrita actualmente por sus efectos sobre la repolarización del músculo cardíaco. Prucaloprida, que es un 5HT₄ agonista, se ha mostrado eficaz como procinético sustitutivo pero en niños produce semiología de afectación extrapiramidal y no se utiliza por ello (14).

Ondasentron es un agonista de los receptores 5HT₃ que acelera el vaciamiento gástrico e inhibe la hiperémesis inducida por quimioterapia pero no hay datos de su utilidad en el tratamiento del RGE en niños (15).

Tegaserod se comporta como agonista parcial de los receptores 5HT₄ y ha sido muy estudiado para el tratamiento del síndrome de colon irritable con estreñimiento en adultos habiéndose demostrado su capacidad para acelerar el tránsito intestinal y el vaciamiento del colon proximal y también para mejorar el vaciamiento gástrico disminuyendo el RGE. Esta droga puede ser en el futuro una buena opción terapéutica, pero actualmente no hay estudios en niños (16).

Baclofen (ácido 4-amino-3-clorofenil-butanoico) es un agonista de los receptores del ácido gamma-amino-butírico que se utiliza para tratar niños con espasticidad y administrado por vía oral ha mostrado su acción para disminuir

RGE en adultos sanos. La experiencia en niños ha mostrado que es un fármaco seguro (17).

Antiácidos. Con objeto de neutralizar la acidez del contenido gástrico, disminuyendo así su agresividad sobre la mucosa esofágica, se administran antiácidos. La disminución de la acidez induce también secreción de gastrina que tiene efecto sobre el EI aumentando su tono (18).

Son fármacos ampliamente utilizados en niños pero hay pocos estudios doble ciego y randomizados par estudiar sus efectos sobre el RGE.

Su eficacia depende del tiempo de administración y requieren varias tomas al día.

Sales de magnesio y/o aluminio. Se administran unos treinta minutos tras las comidas. En algún caso producen estreñimiento y se ha descrito la producción de bezoares por acumulo de estas sales en la cavidad gástrica. La absorción de aluminio puede tener efectos indeseables en los niños más pequeños: osteopenia, anemia macrocítica y neurotoxicidad (19).

Asociados a alginato forman en contacto con el ácido del estómago una microespuma que flota en la superficie del contenido del estómago formando una barrera artificial frente al RGE. Esta combinación administrada con domperidona ha mostrado ser eficaz. También se ha demostrado que la administración de hidróxido de aluminio o de magnesio junto a domperidona fue más eficaz en el tratamiento de la ERGE que el uso aislado del alcalino (20).

Estos fármacos inhiben la absorción de anti H₂ como ranitidina o famotidina o de antibacterianos.

Se administran a dosis de 2.5-5 cc por toma 30 minutos después de las comidas.

Sucralfato. Complejo sulfato-alumínico que tiene la propiedad de adherirse a las superficies inflamadas o erosionadas de la mucosa y le facilita protección adecuada a la vez que estimula la producción de prostaglandinas y facilita la curación. Puede administrarse a razón de 0,5-1 g hasta 4 veces al día (21).

INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO

Esta terapéutica constituye un pilar importante en el tratamiento de la ERGE a pesar de que sólo un mínimo porcentaje de pacientes con ERGE presenta hipersecreción ácida. Se intenta con estos medicamentos disminuir la capacidad agresiva del material refluido sobre la mucosa esofágica y es necesario recordar que no rectifican alteraciones de la motilidad que constituyen un mecanismo fisiopatológico importante en la ERGE.

La **cimetidina** ha sido el primer fármaco utilizado para conseguir esta reducción de la producción de ácidos. Es un antagonista de los receptores H2 de la histamina. Posteriormente han aparecido famotidina, nizatidina y ranitidina que son los más estudiados en niños. En general son considerados muy seguros y pueden producir cefaleas, cansancio y trastornos gastrointestinales pero no con mayor incidencia que el placebo. Altas dosis de cimetidina pueden causar impotencia y ginecomastia reversibles. También se han descrito citopenias y reacciones de hipersensibilidad.

Son estructuralmente similares a la histamina que suprimen la secreción gástrica de ácido al unirse de forma reversible a los receptores de histamina de la superficie de las células parietales y secundariamente ejercen una acción inhibidora de la secreción de pepsinógeno y su activación a pepsina al aumentar el pH intragástrico.

Dado que no bloquean la activación mediada por gastrina y acetilcolina de las células parietales estos fármacos son sólo parcialmente efectivos en la inhibición de la producción de ácido, fallando en el control del ácido post-prandial donde la gastrina y acetil-colina juegan un papel importante (22).

Las dosis recomendadas de anti H2 en niños se recogen en la **Tabla 13**.

Tabla 13

Dosis de anti H2

	Lactantes y niños
Cimetidina	40 mg/kg/día en 3-4 dosis
Famotidina	1 mg/kg/día en dos dosis
Nizatidina	10 mg/kg/día en dos dosis
Ranitidina	5-10 mg/kg/día en 2-4 dosis

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

La superior eficacia y seguridad de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el control de la producción de ácido en el estómago han cambiado la estrategia terapéutica de la ERGE en adultos y niños. Pertenecen a un grupo de fármacos cuya acción es la inhibición de la producción de ácido en la vía final común metabólica de la célula parietal gástrica. La acción de los antagonistas de receptores H2 es mucho menos eficaz que la que proporcionan los IBP en la supresión de la producción de ácido.

El perfil antisecretor mejor será aquél que consiga una superior inhibición ácida, máxima duración del efecto y con una mayor rapidez de acción. Esta mejor eficacia terapéutica se consigue hoy en día, sin duda, con los IBP. Numerosos ensayos clínicos han demostrado la superioridad de los IBP frente al resto de los fármacos disponibles en las enfermedades relacionadas con el ácido. Estos fármacos son: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. Omeprazol es el que primero apareció, en la década de los 90, y supuso, desde luego, una revolución en el arsenal terapéutico. Tanto omeprazol (23) primero como lansoprazol (24) después han sido estudiados en niños. Sin embargo, esomeprazol ha sido el primero en conseguir la indicación de tratamiento para la ERGE en niños mayores de 1 año (25).

La dosis y la indicación recomendada es la siguiente:

I. Niños de 1 a 11 años de edad con un peso corporal de más o igual a 10 kg:

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y para tratamiento de la esofagitis por reflujo, recomendándose las siguientes dosis:
 - Peso entre 10 y 20 Kg una dosis de 10 mg una vez al día durante 8 semanas.
 - Peso superior o igual a 20 Kg: se pueden administrar dosis de 10 mg o 20 mg al día durante 8 semanas.
- Tratamiento sintomático de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE); la dosis recomendada es 10 mg una vez al día durante un periodo de hasta 8 semanas.

II. Adultos y adolescentes desde 12 años de edad

- La posología en pacientes desde los 12 años de edad es similar a la utilizada en adultos.

Y esto es así debido a que esomeprazol ha demostrado su eficacia para inhibir el ácido y por tanto para controlar la ERGE. Esomeprazol nace tras un período largo de estudio como una molécula constituida por un isómero lo que permite conseguir una mayor efectividad en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido. Y es que numerosos medicamentos que se prescriben con frecuencia hoy en día son moléculas racémicas formadas por dos isómeros. Este hecho conlleva que su eficacia y metabolización dependa de la interacción de ambos isómeros con las distintas enzimas con los que interactúa. El omeprazol no escapa a este hecho, ya que es una molécula racémica, mezcla de dos isómeros, S- R- Omeprazol. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P-450, pero el isómero S mantiene más metabolitos activos que el isómero R, lo que le

proporciona mayor inhibición del ácido. Por este motivo surge esomeprazol constituido exclusivamente por el S- isómero, más efectivo en la inhibición del ácido porque sufre un menor paso hepático y por tanto un menor aclaramiento, permitiendo inhibir una mayor cantidad de bombas de protones.

Diversos estudios demuestran la mayor eficacia de esomeprazol frente al resto de los IBP, si bien hay que decir que han sido realizados en adultos. Rohss et al (26) evalúan el porcentaje de tiempo en el que el pH es superior a 4, los días 1 y 5, durante el tratamiento con omeprazol 40 mg versus esomeprazol 40 mg en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Las conclusiones del estudio son que esomeprazol es capaz de inhibir el ácido gástrico durante más tiempo que el omeprazol con diferencia estadísticamente significativa tanto los días 1 y 5. Si se compara la eficacia de esomeprazol para controlar el pH intragástrico frente a los distintos IBP en pacientes con ERGE se observa que el tiempo con pH superior a 4 es mayor en el grupo de esomeprazol que en el de los otros IBP (27). Miner et al (28) realizan un estudio muy interesante puesto que comparan el control del ácido de todos los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en sujetos con ERGE y *Helicobacter pylori* negativos. Se usan dosis estándar: esomeprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, lansoprazol 15 mg, pantoprazol 40 mg y omeprazol 20 mg. Los resultados vuelven a ser favorables para esomeprazol observándose que si se administran 40 mg de esomeprazol al día se va a conseguir un pH intragástrico por encima de 4 durante unas 14 horas frente a 12 horas con rabeprazol, 11,8 con omeprazol, 11,5 horas con lansoprazol y 10,1 horas con pantoprazol, alcanzándose diferencia estadísticamente significativa entre esomeprazol y los demás.

La ERGE es hoy en día una de las patologías más frecuentes atendidas por el gastroenterólogo, estimándose que hasta un 65% de los sujetos con piro-sis pueden tener esofagitis, que si se complica puede inducir estenosis péptica, esófago de Barrett o incluso adenocarcinoma. Para conseguir la curación de la esofagitis es preciso siempre mantener un pH alto, tal y como lo consigue esomeprazol. En este sentido, Castell et al (29) realizaron un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y paralelo para evaluar la eficacia de esomeprazol 40 mg frente a lansoprazol 30 mg una vez al día en pacientes con esofagitis por reflujo durante 8 semanas. La tasa de curación resultó ser mayor en el grupo de esomeprazol que en el de lansoprazol (92,6% frente a 88,8%) siendo además más llamativa la curación en los de mayor severidad de la esofagitis. Un estudio similar al anterior compara esomeprazol 40 mg frente a pantoprazol 40 mg en la curación de la esofagitis. La tasa de curación de esomeprazol alcanza el 96% frente al 92% en el grupo de pantoprazol con diferencias estadísticamente significativas. No sólo se alcanza diferencia estadísticamente significativa a las 4 semanas sino también a las 8 semanas (30).

Pero esomeprazol no sólo demuestra ser más eficaz en la curación sino también en mantenerla. El estudio Metropole (31) es uno de los más importantes ya que analiza la eficacia de esomeprazol 20 mg frente a lansoprazol 15 mg durante 6 meses para mantener la curación de la esofagitis en pacientes en los que se había alcanzado dicha curación tras 4 u 8 semanas de tratamiento. El 83% de los pacientes del grupo de esomeprazol, frente al 74% del grupo de lansoprazol, se mantuvieron en remisión (diferencias con significación estadística). En el estudio COMMAND (32) se establece por primera vez el término "a demanda" para referirse al tratamiento con esomeprazol 20 mg según las necesidades de pacientes con ERGE. Se trata de un ensayo que compara esomeprazol 20 mg a demanda *versus* lansoprazol 15 mg para el tratamiento de mantenimiento de pacientes con RGE sin esofagitis. El trabajo concluye que esomeprazol a demanda es más efectivo para mantener libre de síntomas al paciente que lansoprazol 15 mg/día. Este trabajo marca un nuevo tipo de tratamiento en pacientes con ERGE, que sólo según lo precisen (crean que van a tener síntomas o comiencen a tenerlos) y una vez en la fase de mantenimiento, tomarán esomeprazol 20 mg, permitiendo de esta manera controlar sus síntomas.

Estudios en la edad pediátrica

La mayoría de los estudios se realizan en adultos y por tanto las guías en Pediatría se basan en estos datos, sin precisarse claramente datos de farmacocinética, indicaciones o tratamiento a largo plazo. Omeprazol es el que cuenta con un mayor número de estudios que apoyan su uso en pediatría, de una forma segura y eficaz, aunque no esté autorizado su uso en Europa y la FDA. Recientemente, la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica ha publicado una guía clínica donde recomienda una dosificación pediátrica de 1 mg/kg/día una o dos veces al día (33). Lansoprazol es farmacológicamente similar a omeprazol. En España sólo se encuentra disponible en cápsulas que contienen gránulos de revestimiento entérico. La eficacia y seguridad de pantoprazol no ha sido establecida en la población pediátrica. Madrazo de la Garza (34) estudia la eficacia y seguridad de pantoprazol en 15 niños con esofagitis, utilizando una dosis diaria de 0,5-1,0 mg/kg/día durante 28 días. Al término del tratamiento se observó curación endoscópica en el 47% y una mejoría al menos parcial de los síntomas clínicos. Pantoprazol fue bien tolerado y no se observaron reacciones adversas. No se ha encontrado ningún estudio realizado sobre rabeprazol en la población pediátrica.

Como se ha comentado esomeprazol es el único IBP que ha conseguido la indicación en Pediatría para la ERGE.

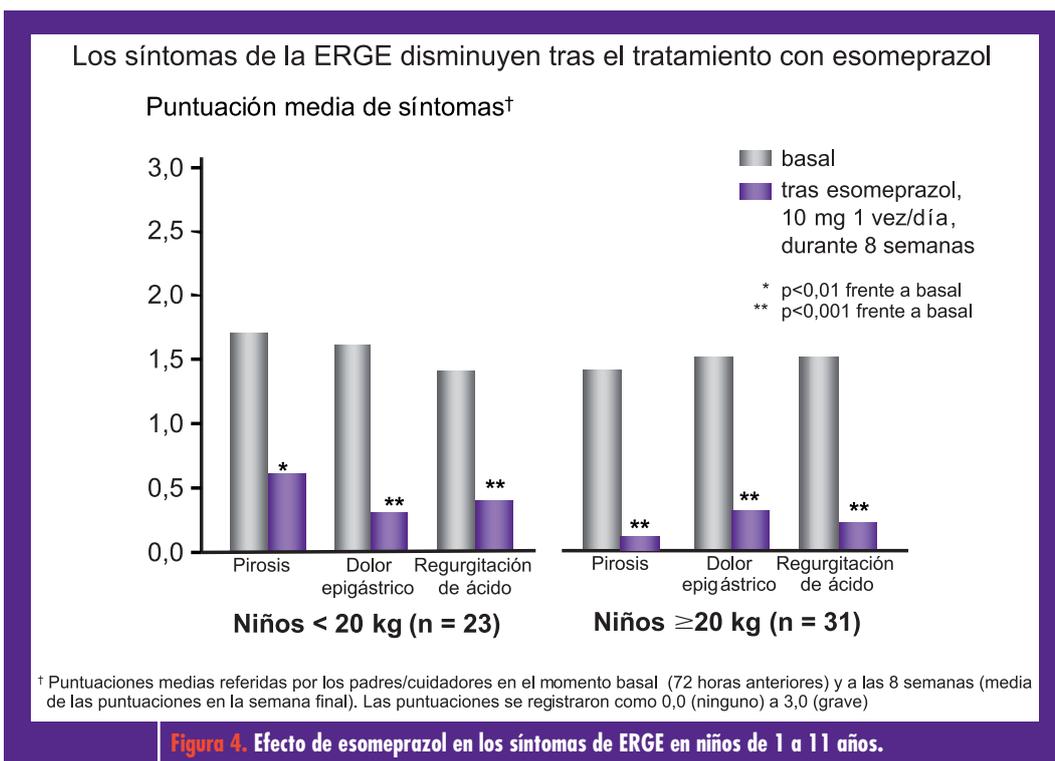
Existen dos estudios randomizados que demuestran una adecuada farma-

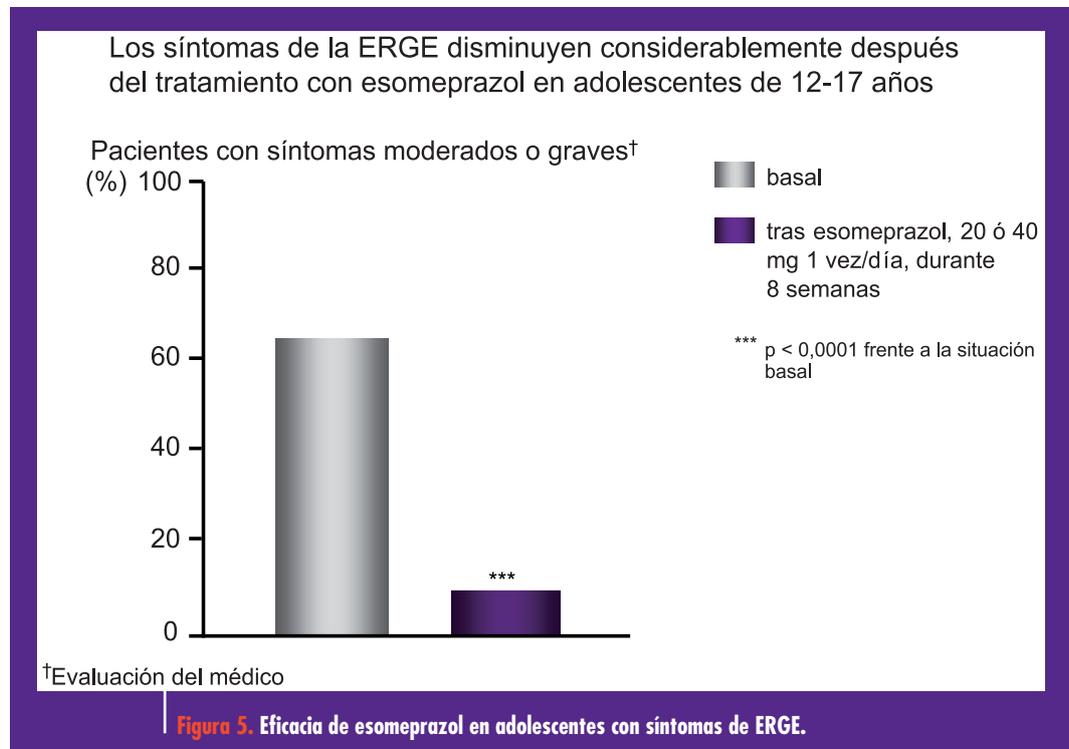
cocinética y metabolización de esomeprazol, tanto en adolescentes (35) como en niños de entre 1 a 11 años (36). Estos extremos son explicados en el siguiente capítulo de esta monografía con mayor detalle.

En cuanto a estudios clínicos, varios son los que se han publicado recientemente demostrando su eficacia en la ERGE en niños.

Un primer estudio en niños de 1-11 años ($n = 109$) con ERGE demostrada por endoscopia, analiza la respuesta a esomeprazol oral 5-20 mg una vez al día durante 8 semanas (37). Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. Se les estratificó según el peso para recibir esomeprazol 5 ó 10 mg una vez al día (los niños que pesaban menos de 20 kg) o 10 ó 20 mg una vez al día (los niños que pesaban 20 kg o más) durante 8 semanas. Los padres de los pacientes valoraron diariamente los síntomas de ERGE en una escala y los registraron en un diario. Además se obtuvo un análisis *post-hoc* de apoyo adicional de los datos de niños de 1-2 años ($n = 31$) tratados con esomeprazol 5 ó 10 mg durante 8 semanas (**Figuras 4 y 5**).

Esomeprazol 5-20 mg una vez al día mejoró las puntuaciones de los síntomas de ERGE en un grado significativo. En la última semana, las puntuaciones medias en el diario de los pacientes de pirosis, regurgitación y dolor epigástrico disminuyeron significativamente respecto al período basal. Además, en los casos de esofagitis erosiva, la mayoría de los niños experimentó una mejoría o la curación del trastorno después de 8 semanas de tratamiento. No se observaron





variaciones en 2 de 11 (18,2%) niños que pesaban < 20 kg tratados con esomeprazol 10 mg ni en 1 de 10 (10,0%) niños que pesaban \geq 20 kg tratados con esomeprazol 10 mg.

Los datos de un análisis *post-hoc* del estudio mencionado evaluaban los datos de 31 niños de 1 a 2 años con esofagitis severa mostrando que el 100% se había curado en la visita final.

En el otro estudio se analizaba la seguridad y la eficacia de esomeprazol 20 ó 40 mg en 148 niños con edad comprendida entre los 12 a 17 años diagnosticados clínicamente de ERGE en un ensayo multicéntrico doble ciego (38). El objetivo principal era recoger los posibles efectos adversos de la medicación y como segundo objetivo se propusieron analizar la mejora de los síntomas. Los pacientes o sus padres registraron la intensidad de los síntomas en un diario todos los días. Las evaluaciones durante el tratamiento se basaron en las últimas 24 horas y la intensidad basal de los síntomas se determinó según los síntomas referidos a las 72 horas anteriores.

Los resultados fueron muy claros ya que las puntuaciones de los síntomas de ERGE registradas por los pacientes para la pirosis, dolor epigástrico y regurgitación disminuyeron significativamente ($p < 0,0001$) con respecto al período basal y tras el tratamiento. Además, los vómitos habían desaparecido en casi todos los pacientes en la semana 8 con esomeprazol 20 mg (96%) y 40 mg (93%). No hubo diferencias entre los grupos de dosis de esomeprazol 20 y 40 mg en el alivio de los síntomas. En cuanto a los efectos adversos se recogieron tales aso-

ciados a la medicación en un 14,9% de los niños tratados. Los más frecuentes fueron cefalea (8%), dolor abdominal (3%), diarreas y náuseas en un 2%.

Esomeprazol no sólo se ha mostrado útil en el tratamiento de la ERGE sino también para la erradicación de *Helicobacter pylori* en niños (39). Así en 58 niños la erradicación se consiguió en el 92% de los casos, concluyendo los autores que es una tasa de erradicación muy alta.

Por tanto, y para concluir, se puede afirmar que en el tratamiento de la ERGE en niños de 1 a 11 años, esomeprazol 10 mg, 1 vez/día, es eficaz y bien tolerado (37,40), pudiendo administrarse 20 mg, 1 vez/día, si el niño pesa más de 20 kg. Sin duda, la formulación en sobres de esomeprazol 10 mg es cómoda y fácil de administrar en niños de esta edad y, además, esta formulación puede administrarse de diversas maneras (bebida, cuchara, sonda, jeringa) en función de las necesidades del paciente, lo que facilita su uso en niños. En pacientes de edad superior a los 12 años esomeprazol, 20 ó 40 mg 1 vez/día, controla con eficacia los síntomas de la ERGE.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS (8)

1. Lactante sano con regurgitaciones (RGE no complicado)

Informar a la familia

Instruir sobre signos de alarma

Administración de leche con espesante

Considerar posible intolerancia a proteínas de leche

Tratamiento postural

2. Lactante con regurgitaciones y/o vómitos frecuentes y escasa ganancia de peso

Descartar metabolopatías, malformaciones, alergia alimentaria o enfermedades neurológicas.

Confirmada ERGE:

Fórmula espesada

Ensayar hidrolizado de proteína

Aporte calórico adecuado

Administración de procinéticos y anti H2

Observación

Si no hay respuesta IBP

3. Lactante con llanto excesivo

Descartar alergia a proteínas de leche

La existencia de RGE no demuestra relación causa/efecto

¿Alcalinos?

¿Inhibidores de la secreción ácida?

4. Niño mayor de 2 años con RGE

Recomendaciones dietéticas

Procinéticos

Considerar cirugía

5. Niño con pirosis o dolor torácico

Descartar otras causas de dolor torácico

Confirmada ERGE:

Recomendaciones dietéticas

Evitar desencadenantes

Anti H2 o IBP 2-4 semanas

Si hay mejoría continuar 2-3 meses

Si hay sintomatología post-prandial, antiácidos

6. Paciente con esofagitis

Recomendaciones dietéticas

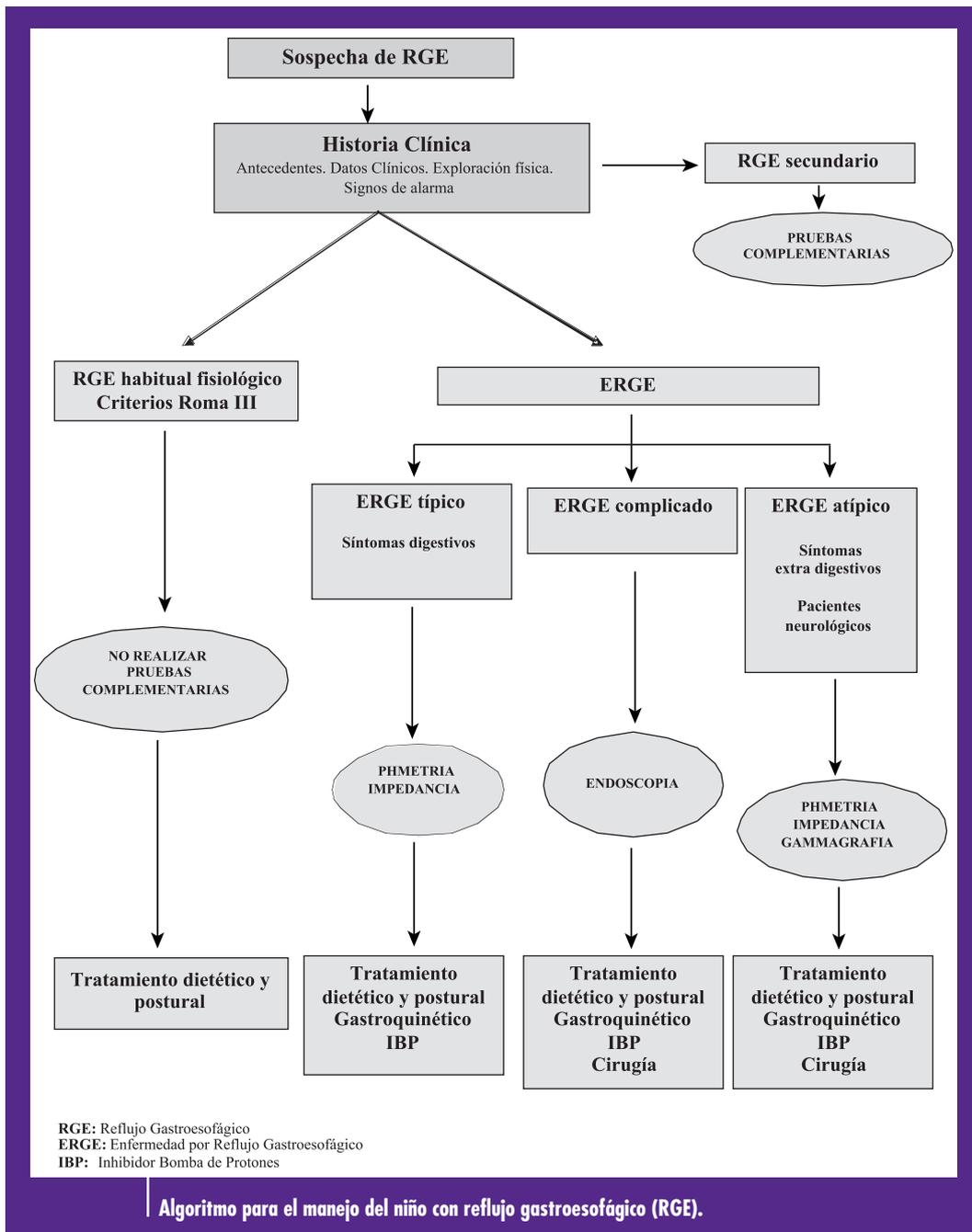
Procinéticos

IBP o anti H2

Considerar otros diagnósticos

Tratamiento quirúrgico

A continuación se incluye el algoritmo en el que se resume el manejo del niño con RGE.



Bases farmacológicas de la inhibición de la secreción ácida con IBP: aspectos pediátricos

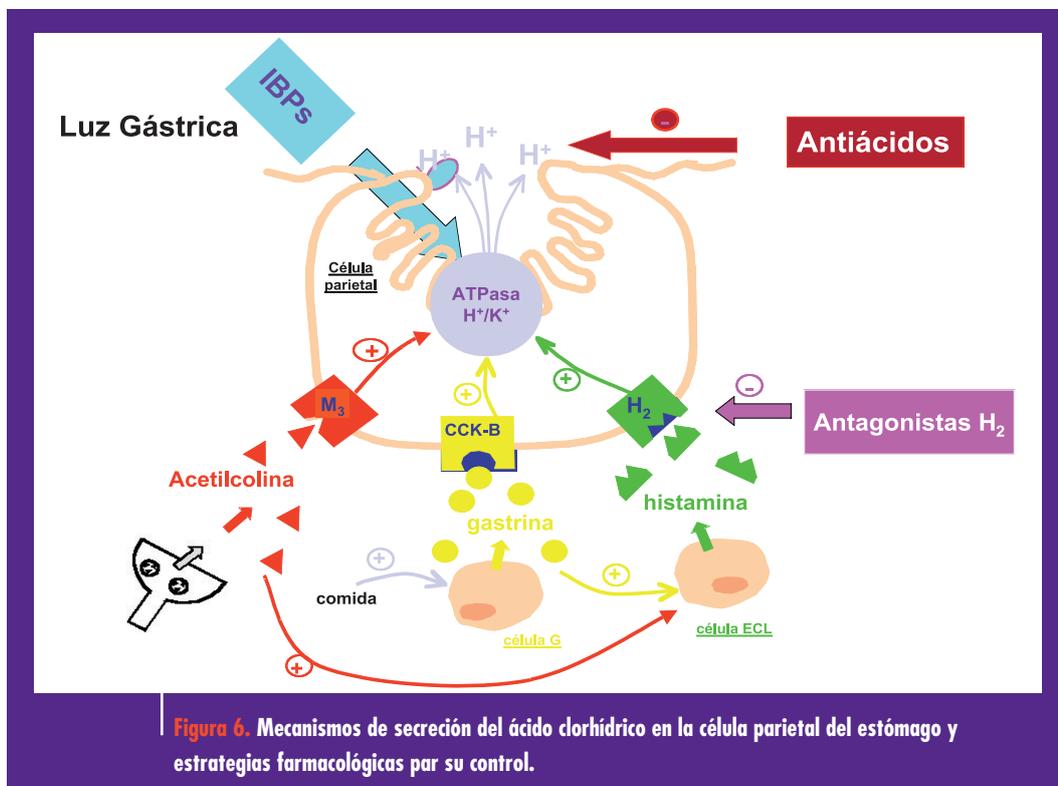
Juan V. Esplugues y Miguel Marti-Cabrera

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

El tratamiento actual de las enfermedades relacionadas con el ácido gástrico se basa en la inhibición de la producción de clorhídrico con los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) (1). Las indicaciones de los antagonistas H_2 son hoy muy limitadas por su inferior capacidad inhibitoria y por inducir taquifilaxia a las pocas semanas de uso. Otras posibilidades representadas por los anticolinérgicos selectivos M_1 (pirenzepina y telenzepina) o los antagonistas de gastrina (proglumida, loxiglumida, benzotrip) no tienen relevancia clínica. Aunque por su mecanismo de acción representan una alternativa teórica a los IBP, los protectores de la mucosa tienen un papel muy secundario. La presente revisión analiza de forma genérica los IBP haciendo especial énfasis en aquellos aspectos importantes para su uso en niños y adolescentes.

ACTIVIDAD DE LA CÉLULA PARIETAL

El estómago contiene más de 1.000 millones de células parietales cuya producción ácida es regulada por un conjunto de mediadores endógenos. En todos los casos, y con independencia del receptor estimulado, el paso final en el proceso de secreción ácida conlleva la activación de la H^+/K^+ -ATPasa o bomba de protones localizada en la membrana apical de la célula parietal (**Figura 6**). En condiciones basales la H^+/K^+ -ATPasa se sitúa en las membranas de las túbulo-vesículas situadas en el citoplasma celular donde no es funcionante, porque estas vesículas no contienen K^+ ni su membrana es permeable al mismo. Cuando se estimula la célula parietal, la membrana de las túbulo-vesículas pasa a integrarse en la membrana del canalículo secretor, la H^+/K^+ -ATPasa se ve expuesta a los iones K^+ del medio extracelular y comienza a secretar protones. Este proceso de transporte activo se produce incluso contra gradientes (pH 1) 1.000.000 superiores a las concentraciones de H^+ existentes en el interior celular (pH 7,4) (1,2).

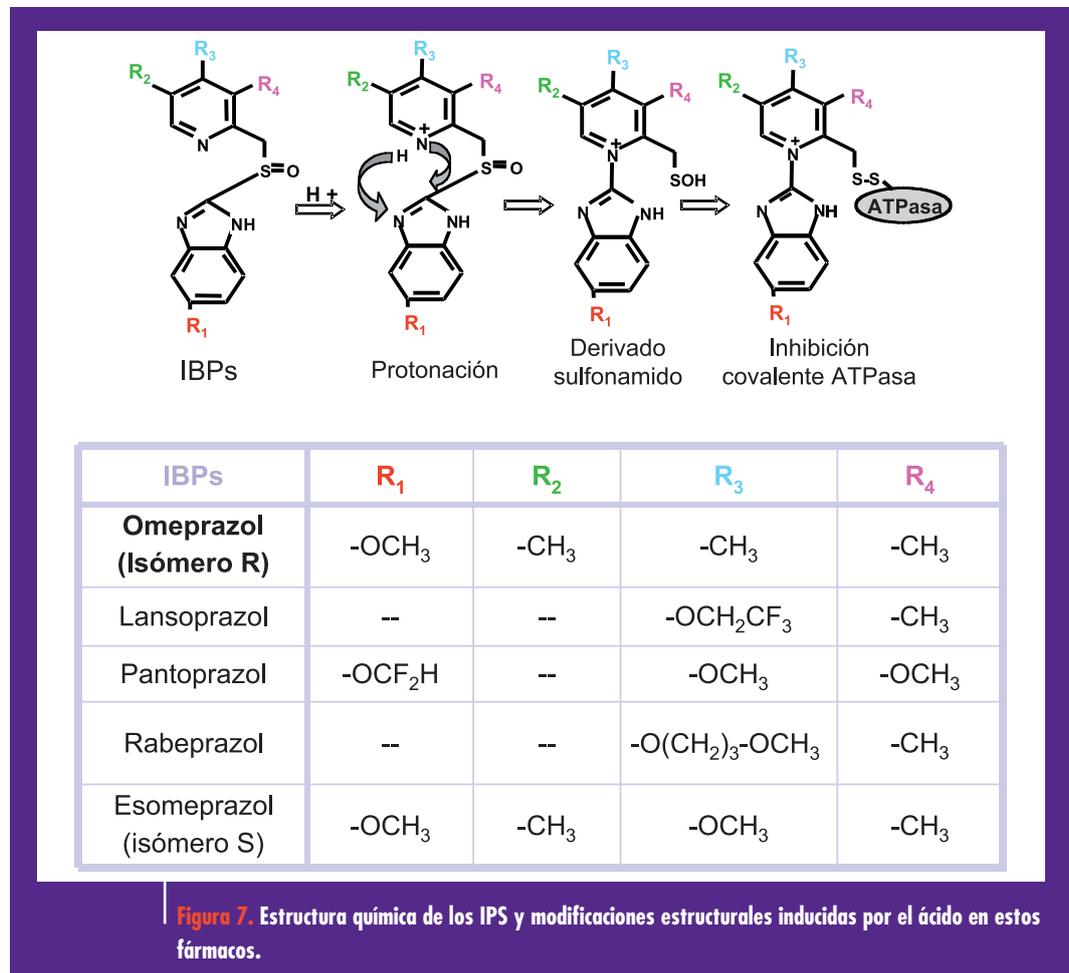


INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Estos fármacos comparten un mismo mecanismo de acción y muchas propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, poseyendo un núcleo estructural común, el 2-piridil metil sulfínil benzimidazol, con diferentes grupos sustituyentes (**Figura 7**). El omeprazol (3) fue el primero comercializado seguido del lansoprazol (4) y pantoprazol (5), que en conjunto constituyen la primera generación de IBP. Los más modernos son el rabeprazol (6) y el esomeprazol (7), ambos considerados de segunda generación, que resultan más potentes y más rápidos en la inducción de su efecto (1,8,9). En la actualidad el esomeprazol es el único que tiene la indicación pediátrica en España (en particular niños entre 1 y 11 años) por lo que nos centraremos en sus datos.

Mecanismo de acción

Los IBP son bases débiles (pKa entre 3,8 y 4,5) que, tras absorberse en el intestino delgado y pasar a la sangre, alcanzan la célula parietal. A valores fisiológicos de pH sus moléculas atraviesan bien las membranas biológicas. Sin embargo, cuando entran en contacto con un medio ácido como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal su estructura molecular se protoniza, pierde la capacidad lipofílica y al no poder traspasar la membrana celular quedan atrapados en la luz del canalículo. Los IBP son profármacos, ya que por sí



mismos no interaccionan con la bomba de protones, sino que el medio ácido convierte su forma protonizada en un compuesto tetracíclico activo (el derivado sulfonamido) que origina rápidamente enlaces covalentes, mediante uniones disulfuro, con residuos cisteína de la subunidad α de la H⁺/K⁺-ATPasa localizada en la interfase entre el citoplasma y el canalículo secretor. Los distintos IBP coinciden en puntos de unión a determinadas cisteínas y difieren en otras, pero la capacidad para inhibir la actividad de la enzima se relaciona principalmente con su unión a la cisteína 813 originando el denominado complejo inhibitorio (**Figura 8**).

Aunque se desconoce la repercusión funcional de la fijaciones adicionales, pantoprazol, omeprazol y esomeprazol se unen a la cisteína 822, adyacente a la anterior, y omeprazol y esomeprazol también a la situada en el lugar 892, en el bucle que une los segmentos transmembrana 7 y 8; lansoprazol reproduce la unión del anterior y además se fija a la situada en el lugar 321 al final luminal del segmento 3; al igual que rabeprazol que también se une a la 892.

Las diferencias en la velocidad con la que inhiben la secreción ácida están directamente relacionadas con su mayor o menor estabilidad en un medio

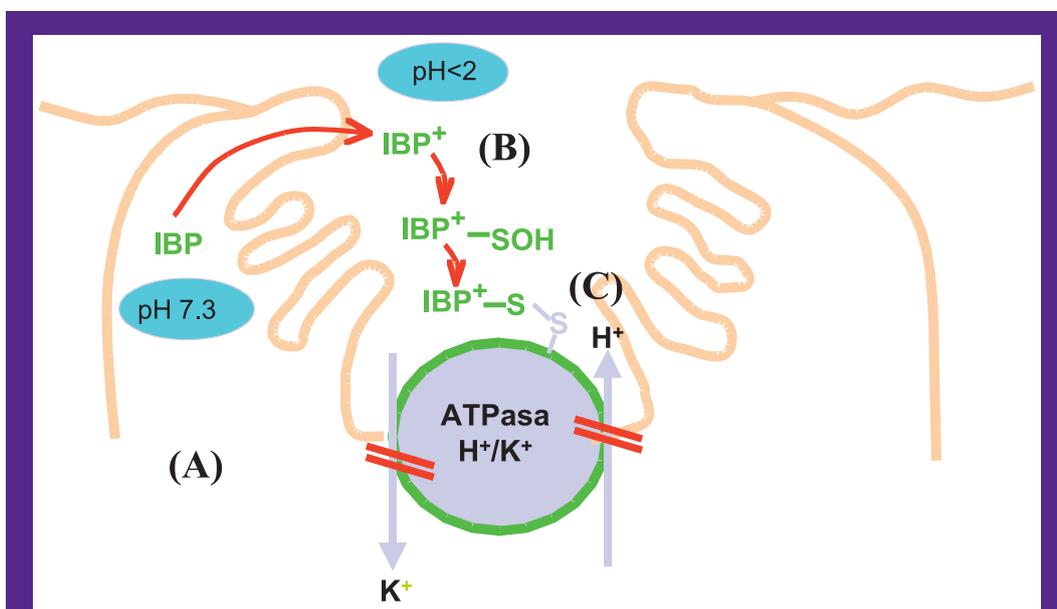


Figura 8. Mecanismo de acción de los IBP sobre la H⁺, K⁺-ATPasa.

El IBP alcanza la célula parietal transportada por la sangre y difunde al citoplasma (A). En el medio ácido del canalículo secretor, se protoniza (B) por lo cual pierde su capacidad para traspasar las barreras biológicas y queda atrapada. A continuación, y por la acción de ese mismo medio ácido, su estructura química se modifica convirtiéndose en el derivado sulfonamido (C). Este compuesto reacciona mediante enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo del sector luminal de la H⁺, K⁺-ATPasa.

ácido, lo que es a su vez consecuencia de las variaciones en los valores de pKa. El compuesto más estable, pantoprazol, se convierte más lentamente en su derivado sulfonamido y por tanto es el que induce más lentamente una inhibición de la producción ácida. Por el contrario rabeprazol, el menos estable, es rápidamente protonizado e inhibe de forma más temprana la actividad enzimática. Omeprazol y lansoprazol se encuentran en una situación intermedia y con valores equivalentes. Esomeprazol tiene una pKa similar a omeprazol pero sus características farmacocinéticas lo convierten en uno de los compuestos más rápidos (7).

La unión a residuos cisteína puede ser rota por agentes reductores, pero en las condiciones biológicas de la célula parietal resultan prácticamente permanentes. Por tanto la inhibición de la H⁺/K⁺-ATPasa por un IBP se puede considerar como un proceso irreversible y no competitivo que, una vez instaurado, no necesita para mantenerse de una concentración plasmática sostenida del fármaco. La única forma que tiene la célula parietal de restaurar su capacidad secretora es sintetizando una nueva molécula de la enzima y, dado que la semivida de la H⁺/K⁺-ATPasa humana es superior a 18 horas, esta necesidad de génesis enzimática "de novo" determina una larga duración del efecto inhibitorio sobre la producción de H⁺. Cuando se interrumpe el tratamiento se necesitan más de 3 días para recuperar valores normales de producción ácida.

Cuando la célula parietal no está secretando ácido el IBP ni se acumula en el canalículo secretor ni se transforma en el producto activo, por lo que no actúa sobre la H^+/K^+ -ATPasa en reposo que, además, en estas condiciones no se localiza en la membrana del canalículo sino fuera del alcance del derivado sulfonamido en el interior de vesículas citoplasmáticas. Por último, incluso con niveles máximos de producción ácida no están activadas simultáneamente todas las células parietales y, como la semivida plasmática de los IBP es reducida, las enzimas no afectadas pueden ser reclutadas más tarde, siendo responsables del remanente de secreción existente tras administrar los IBP. Por tanto hay que destacar que, aun siendo muy potente su acción antisecretora, los IBP no producen aclorhidria. Cuando se necesita obtener niveles de inhibición máximos son necesarias dosis muy altas, preferentemente de los fármacos más modernos (rabeprazol y esomeprazol) asociadas a intervalos de dosificación breves o, mejor, su perfusión continua intravenosa. También se debe tener en cuenta que el uso simultáneo de cualquier otro agente antisecretor reduce la efectividad de los IBP, al mantener a la célula parietal en un estado de reposo y a la enzima fuera del alcance de los IBP activados (1).

Como consecuencia de este particular mecanismo de acción el nivel de inhibición ácida producido no se correlaciona con la concentración plasmática del fármaco en un momento dado, pero sí con el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo. La duración del efecto antisecretor es máxima durante las primeras 4 a 6 horas, siendo su efectividad muy superior a la obtenida con dosificaciones estándar de los antagonistas H_2 , manteniéndose una reducción significativa de la capacidad de secreción de ácido incluso 24 horas después de la administración de una única dosis. Por ejemplo, una dosis de 20 mg de esomeprazol disminuye en más de un 90-95% la producción ácida en 24 horas. Los IBP administrados tras la ingesta de alimentos ven retrasada su absorción y disminuye el área bajo la curva de sus niveles de concentración plasmática-tiempo. Existe una gran variabilidad interindividual en la efectividad antisecretora de los IBP más antiguos, especialmente cuando se emplean dosis bajas. Sin embargo con los más nuevos como esomeprazol incluso tras administración única se consiguen niveles mayores de inhibición ácida y se restringe mucho la variabilidad individual. En riñón y colon existen enzimas parecidas a la H^+/K^+ -ATPasa gástrica pero, al no encontrarse en un medio ácido, los IBP ni se atrapan ni se activan por lo que carecen de efectos sobre ellas; esto justifica la gran especificidad de estos compuestos y lo limitado de sus efectos adversos.

Acciones farmacológicas

Inhiben de forma dosis-dependiente la secreción ácida basal y la inducida por cualquier clase de estímulo (1,9). El esomeprazol es el IBP más potente, se-

guido en orden de potencia antisecretora por rabeprazol \geq lansoprazol \geq omeprazol \geq pantoprazol, consiguiendo en el adulto una significativa y dosis-dependiente inhibición en la secreción con dosis entre 5 y 40 mg en administración única. Aunque sin gran trascendencia *in vivo*, todos los IBP inhiben la ureasa que protege al *Helicobacter pylori* del ácido y, con algunas diferencias entre ellos, son algo efectivos sobre este microorganismo *in vitro*. Sin embargo, la base de su efectividad clínica radica en que potencian la acción bactericida de algunos antibióticos, en particular la claritromicina, gracias a que al subir los valores de pH reducen su degradación en la luz gástrica.

La administración continuada de IBP no induce taquifilaxia y tampoco se han descrito casos de rebote de la secreción ácida. Su efecto máximo no se alcanza con la primera dosis sino tras 5-7 días de administraciones repetidas. La razón de este efecto gradual no está clara, sugiriéndose como hemos citado antes que se inutilizan enzimas previamente respetadas que, conforme se inhibe la secreción tras las primeras dosis, disminuiría la degradación gástrica de dosis sucesivas, o que se reduce el metabolismo de primer paso. No inhibe la secreción de factor intrínseco, tampoco ejercen ningún efecto directo sobre la secreción de pepsinógeno pero, algo difícil de conseguir con los antagonistas H₂, disminuye mucho su activación al elevar de forma consistente el pH gástrico por encima de 4. Carece de acciones sobre la presión del esfínter esofágico inferior y no modifica el vaciado gástrico, tanto de sólidos como de líquidos.

Características farmacocinéticas

Los IBP se administran preferentemente por vía oral en forma de cápsulas conteniendo gránulos (omeprazol, lansoprazol y esomeprazol) o tabletas (pantoprazol y rabeprazol), ambos con cubierta entérica para prevenir su ionización por el medio ácido gástrico y favorecer su absorción en duodeno. Existen formas tamponadas de liberación de omeprazol, aunque no están comercializadas en España, y preparados para la administración i.v. de omeprazol, esomeprazol y pantoprazol. En el grupo de edad de 1 a 11 años, los pacientes necesitan una dosis más baja que la actualmente disponible en comprimidos. Recientemente ha aparecido una preparación de esomeprazol pediátrico diseñada específicamente para esta población usando sobres con 10 mg del compuesto en forma de gránulos gastrorresistentes. La forma farmacéutica contiene gránulos de excipiente (espesante) mezclados con los gránulos de la sustancia activa dentro de un sobre de aluminio. Antes de su administración, el contenido total de un sobre se añade al agua para formar una suspensión viscosa, con una dispersión homogénea de los gránulos y que permite una administración adecuada al peso y la edad. La suspensión es adecuada para su administración por vía oral ya sea bebida, con una cuchara o con una jeringuilla oral, o bien, a través de sonda

nasogástrica o gástrica. Esto permite la administración de esomeprazol con un volumen pequeño de líquido (15 ml), lo que ayuda a administrar el fármaco a niños muy pequeños que tendrían dificultades para tragar el volumen de agua que precisa el comprimido dispersable. Esta presentación es igualmente adecuada para adultos con dificultades para tragar los comprimidos dispersos en agua (p.e. ancianos o pacientes debilitados).

Las principales características farmacocinéticas de los IBP se describen en la **Tabla 14**. Tienen una reducida biodisponibilidad inicial. Presentan una unión a proteínas plasmáticas superior al 90%, sobre todo albúmina y glucoproteína α_1 -ácida, por lo que su volumen de distribución es escaso (0,3-0,4 l/kg) y atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria.

Con la excepción del rabeprazol, que tiene un importante componente no enzimático, se metabolizan rápidamente en el hígado por el citocromo P-450 dando lugar a diversos metabolitos. La vía del isoenzima CYP2C19 es más utilizada que la del CYP3A4 y, además, muestran cinéticas diferentes. En el adulto la semivida de eliminación plasmática de los IBP oscila entre 1 y 2 horas. Se excretan sobre todo por vía renal (aproximadamente un 80% de la dosis administrada), y el resto por bilis con excepción del lansoprazol donde esta última vía es mayoritaria. Todos los IBP se eliminan rápidamente lo que hace difícil que se consigan niveles plasmáticos tóxicos, incluso en circunstancias en las que su aclaramiento está reducido. De hecho, aunque su velocidad de eliminación está ligeramente alargada en ancianos o en pacientes con insuficiencia renal o hepá-

Tabla 14

Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración durante aproximadamente una semana, en cápsulas o comprimidos con cubierta entérica, de una dosis diaria de omeprazol, 20 mg

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol	Esomeprazol
PKa (1)	4.06	3.83	3.83	4.53	4.06
Biodisponibilidad (%)	65	80-91	77	52	89
Tmax (h)	1.25	1.5	2.7	4	1-3.5
T _{1/2} (h)	0.5-1.0	0.9-1.6	0.9-1.9	1-2	1.25
Unión a proteínas (%)	97	97	98	96	97
Excreción renal (%)	77	33	80	90	80

(Langtry HD et al. Drugs 1998;56:447-486); lansoprazol, 30 mg (Matheson AJ et al. Drugs 2001;61:1801-1833); pantoprazol, 40 mg (Fitton A et al. Drugs 1996 51:460-482); rabeprazol, 20 mg (Carswell CI et al. Drugs 2001;61:2327-2356); y esomeprazol, 40 mg (Scott LJ et al. Drugs 2002;62:1503-1538). (1) Sachs G et al. Aliment Pharmacol Ther 2006;23(Suppl. 2):2-8.

tica, utilizado a dosis convencionales no se considera necesario modificar la dosificación del IBP salvo en condiciones muy severas (10). Existe un pequeño porcentaje de sujetos (1% en población de color, 3-6% en caucásicos y 15-25% en chino-japonesa) donde el metabolismo hepático de los IBP está prolongado como consecuencia de una alteración hereditaria en la isoenzima CYP2C19. Se puede llegar a triplicar la vida media plasmática y a multiplicarse por 10 la curva concentración plasmática/tiempo. Con pequeñas diferencias esta singularidad metabólica ocurre para todos los IBP (omeprazol > lansoprazol ≥ esomeprazol > pantoprazol > rabeprazol), y no es específica de ellos sino que afecta también a fármacos como diazepam o fenitoína. En estos casos no se hace necesario reducir las dosis habituales pues, como ya hemos mencionado, la capacidad remanente de metabolizar los IBP es suficiente para impedir su acumulación excesiva y, al ser poco tóxicos, no se acompaña de fenómenos adversos.

La eliminación de los IBP es más rápida en los niños que en los adultos, sin existir evidencias de diferencias entre los distintos rangos de edad. En los adolescentes entre 12 y 17 años los valores no son muy diferentes a los del adulto. No se ha estudiado la incidencia de los metabolizadores lentos, pero no hay motivos para suponer que las cifras deban diferenciarse mucho de las descritas en adultos, y dada su mayor rapidez a la hora de metabolizar el riesgo que esto pueda implicar parece bajo. Las propiedades farmacocinéticas del esomeprazol oral han sido evaluadas en 31 niños (1-11 años) (11) y 28 adolescentes (12-17 años) (12). Los niños con un diagnóstico clínico de ERGE fueron estratificados por edad en un grupo más joven (1-5 años, n=18) que recibieron 5-10 mg de esomeprazol en cápsulas y un grupo más mayor (6-11 años, n=13) que recibieron cápsulas con 10-20 mg una vez al día durante 5 días. Los adolescentes recibieron esomeprazol 20-40 mg en cápsulas una vez al día durante 8 días. La farmacocinética del esomeprazol fue dosis y edad dependiente en niños entre 1 y 11 años, y como era previsible, sin diferencias significativas en los adolescentes, obteniéndose unos niveles plasmáticos que, oscilando con la dosis y la edad, no superaron los 5,1 µmol/L y alcanzaron su concentración máxima entre 1,4 y 2 h tras su ingesta. En el niño la metabolización de esomeprazol es también hepática y resulta más rápida cuanto menor es la edad, siendo de forma global un 50% mayor en el grupo de edad entre 1 y 5 años que en el de 6-11 años. Se elimina con rapidez siendo su vida media de 0,74 h en niños de 1 a 5 años tratados con 10 mg, 0,88 h para los comprendidos entre 6 y 11 años, y en adolescentes de 0,82 y 1,22 h tras recibir respectivamente 20 y 40 mg (11,12).

Reacciones adversas

Los aspectos adversos más relevantes han sido revisados recientemente (10), considerándose fármacos muy seguros por tener un mecanismo de acción

tan específico. Las manifestaciones agudas más frecuentes son de intensidad leve, transitorias y con escasa repercusión clínica: estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, mareo, cefalea y erupción cutánea. En general, no obligan a modificar la pauta de dosificación. Más graves, aunque muy inusuales, son episodios de nefritis intersticial y hepatitis tóxica. También hay recogidos trastornos oculares con la administración intravenosa de omeprazol, pero la relación causal es discutible puesto que se han descrito en población anciana y polimedificada.

El tratamiento prolongado con IBP produce una elevación mantenida en las cifras séricas de gastrina, consecuencia de la inhibición ácida gástrica, pues aparece también con los antagonistas H₂ o tras vagotomía. Aunque reversible al cesar el tratamiento, inicialmente se correlacionó esta hipergastrinemia con algunos casos de hiperplasia o redistribución de células enterocromafines en modelos animales. Sin embargo, los resultados clínicos acumulados tras décadas de uso masivo de los IBP le atribuyen una escasa relevancia clínica, y no existen hoy reservas para el tratamiento continuado de un adulto con IBP durante períodos prolongados. De igual modo el uso mantenido de IBP fue inicialmente relacionado con un aumento en la extensión de gastritis por *H. pylori*, pero no ha sido confirmado. Por lo novedoso de su indicación, los estudios de ambos fenómenos en niños son limitados, y aunque tampoco hay evidencia de problemas se debe mantener una cierta cautela a la hora de indicar tratamientos prolongados.

Recientemente han aparecido estudios vinculando los antisecretores (tanto IBP como antagonistas H₂) con un incremento en la incidencia de infecciones en el tracto digestivo superior y el respiratorio, en particular la diarrea por *Clostridium difficile* y la neumonía por aspiración (13,14). Con todo, estas infecciones tienen una baja prevalencia en términos absolutos, su control farmacológico es relativamente sencillo y se vincula a la administración de pautas largas de tratamiento en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, conviene aumentar la vigilancia en los lactantes tratados con IBP porque también en ellos se ha manifestado un incremento en dicha patología.

Tras su uso masivo durante más de 20 años no existen evidencias de que los IBP induzcan teratogenia por lo cual, y con la necesaria prudencia, se permite su uso durante la gestación, sobre todo en el tercer trimestre cuando la pirosis del embarazo es más evidente. Sin embargo, no son recomendables durante la lactancia. Aún se desconoce si se eliminan y cuánto con la leche humana y, aunque sin inducir alteraciones de relevancia, se recomienda buscar otras alternativas para el tratamiento de la madre durante este período.

La evidencia de efectos adversos en niños es limitada y está centrada a la obtenida con lansoprazol (15) y omeprazol (16), tras períodos máximos de tratamiento de solo tres meses. En principio no parece diferir de la situación en el adulto por lo que, con las naturales reservas, nada parece contraindicar la ad-

ministración de pautas de tratamiento dentro de este marco temporal. Recientemente se ha publicado el primer estudio donde se recogen los efectos adversos registrados tras tratamiento prolongado con IBP (17). Se analizó una cohorte de 166 niños diagnosticados de ERGE, consecuencia en muchos casos de otras patologías concomitantes predominantemente de origen neurológico, de los cuales un 48% tomaron de forma continuada un IBP durante un periodo de entre 3 y 11 años, comenzando en su mayoría (66%) el tratamiento a partir de los 6 años de edad y 14 pacientes tenían menos de 1 año de edad. Solo 4 niños mostraron efectos adversos caracterizados por la presencia de náuseas, vómitos, diarreas, rash cutáneo e irritabilidad. No se apreció ningún efecto tóxico sobre la función renal o hepática. Siendo predecible esta incidencia escasa de toxicidad a partir de la descrita en adultos, son claramente necesarios nuevos estudios, en particular los relacionados con cambios histológicos y sobre niveles de vitamina B₁₂ o de otros nutrientes.

La tolerabilidad del esomeprazol en la población pediátrica ha sido analizada en varios ensayos clínicos (11,12,18,19). Esomeprazol en dosis de 5 a 20 mg en niños (1-11 años) con ERGE es normalmente bien tolerado, siendo la diarrea (2,7%) el efecto adverso más frecuente. La administración de 20 o 40 mg del compuesto en adolescentes reproduce muchas de las manifestaciones adversas del adulto, siendo el dolor de cabeza la manifestación más frecuente (8% con ambas dosis) seguido de dolor abdominal (1 y 4%), náuseas (3 y 1%), diarreas (1 y 3 %) y vómitos (0 y 3%). La consideración de estas cifras se reduce cuando se considera que, aunque con una incidencia inferior, en el grupo placebo también están presentes un número significativo de estos mismos problemas. No se reportaron casos de efectos adversos severos y no hubo cambios significativos en las pruebas básicas de laboratorio.

Interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas

El incremento del pH intragástrico producido por los IBP modifica la absorción de otros fármacos. En algunos casos la reduce, como ocurre con el ketocanazol, la tiroxina, el calcio, las sales de hierro o antirretrovirales como atazanavir y ritonavir. Se han descrito casos de déficit de Vitamina B₁₂ atribuido a que la inhibición ácida dificulta la acción de la pepsina rompiendo la unión entre las proteínas y esta vitamina, que por tanto se absorbe menos, y a que el sobrecrecimiento bacteriano secundario a una inhibición mantenida del CIH incrementa su consumo intestinal. Sin embargo, salvo patologías específicas concomitantes, la magnitud de los depósitos de vitamina B₁₂ existentes en el organismo hace que se necesiten tratamientos muy prolongados para que este déficit se manifieste y, además, es fácilmente prevenible porque no interfiere la absorción de la vitamina B₁₂ contenida en preparados vitamínicos o administrada parenteralmente.

El efecto de los IBP incrementa la absorción de digoxina, nifedipina, ácido acetilsalicílico y furosemida como ejemplos más paradigmáticos. De igual modo la interacción con claritromicina aumenta el área bajo la curva del IBP originando una potencial sinergia beneficiosa para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Son muchos los fármacos metabolizados por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 del sistema citocromo P-450, existiendo la posibilidad teórica de interacciones múltiples y potencialmente relevantes. En la práctica la posibilidad de interacciones se circunscribe al primer isoenzima, porque, dada su escasa afinidad por esta vía, se necesitan concentraciones de IBP tan altas para interferir con la vía CYP3A4 que se considera irrelevante en situaciones clínicas. Incluso con la vía CYP2C19, mayoritaria en la metabolización de IBP, solo hay que vigilar su influencia sobre la fenitoína, carbamacepina, warfarina y diacepam. En último caso, y como confirma un reciente análisis de los casos registrados por la FDA, la repercusión clínica de estas potenciales interacciones es muy limitada, con frecuencias inferiores al 0,1-0,2 por millón de prescripciones y sin que existan diferencias significativas entre los diferentes IBP (Tabla 15).

Resumen y valoración clínica

El uso pediátrico del esomeprazol ha sido recientemente aprobado para el tratamiento agudo de la ERGE. La evidencia clínica disponible sugiere que a las dosis recomendadas (10 mg para niños entre 1 y 11 años con peso menor de

Tabla 15

Interacción con antagonistas de la vitamina K. Efectos adversos reportados a la FDA. (Fecha de comercialización - septiembre 2001)

IBP (fecha lanzamiento USA)	Envases vendidos en el mundo (millones)	IBP como sospechoso principal o secundario (n)	Frecuencia por millón de envases	IBP como sospechoso principal o única co-medicación (n)	Frecuencia por millón de envases
Omeprazol (Octubre 1989)	950,1	81	0,09	20	0,02
Lansoprazol (Junio 1995)	195,4	21	0,11	5	0,03
Pantoprazol (Febrero 2000)	76,9	9	0,11	6	0,08

Modificado de Labenz, Peersen, Rösch & Koelz. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1015-19.

20 Kg y 20 mg si el peso es superior, en pautas de hasta 8 semanas) y dosis más cercanas a las del adulto en adolescentes (20-40 mg) este IBP mejora significativamente las manifestaciones de la ERGE o, en caso de existir esofagitis erosiva, ésta mejoraba y/o cicatrizaba. El esomeprazol es generalmente bien tolerado en la población pediátrica sin que parezca necesario un cuidado en su manejo diferente al que se observa en la población adulta.

Tratamiento quirúrgico

F. Chaves, J. Asensio

Sección de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

La enfermedad por RGE constituye un motivo de consulta frecuente en pediatría, presentando unas claras diferencias clínicas y evolutivas dependiendo de la edad del paciente. Su índice de prevalencia en el adulto es del 20%, y en el niño del 6,7% sin que ello quiera significar que todos los que presentan clínica de RGE van a ser tributarios de tratamiento médico o quirúrgico.

La historia natural del RGE, es decir, la evolución de la entidad sin tratamiento que modifique su curso, es hacia una clara mejoría a los 8-10 meses de vida, cuando el niño adopta la posición de sentado o de pie durante gran parte del día y en el 65% de ellos los síntomas desaparecen a los 18 meses. Todo esto nos debe llevar a pensar que con la ayuda de un tratamiento conservador van a ser muy pocos los pacientes que van a precisar de un tratamiento quirúrgico para la solución del reflujo. Y esto es tan cierto que podemos afirmar que solo un 5% de los niños diagnosticados de RGE tendrán una indicación quirúrgica.

No obstante, alrededor de un 35% va a continuar con síntomas hasta al menos la edad de 4 años y en ausencia de tratamiento un 5% puede fallecer por inanición y neumonía y otro 5% va a desarrollar estenosis esofágica. Debemos, pues, considerar que a partir de los dos años el comportamiento del reflujo es similar al de la enfermedad en el adulto, por lo que no podremos esperar una resolución del problema sin tratamiento.

Antes de plantear el tratamiento quirúrgico del RGE, hemos de tener en cuenta que son varios los factores que intervienen en el determinismo del mismo:

- Capacidad de aclaramiento esofágico que impide que el material refluido se mantenga mucho tiempo en contacto con la mucosa esofágica. El 50% de los pacientes con esofagitis por reflujo tienen alterada la capacidad de aclaración esofágica.
- Velocidad de vaciamiento gástrico, que dificultará la presencia del RGE. Un 40% de los pacientes con esofagitis por reflujo tienen un vaciamiento gástrico retardado.
- Composición del material refluido, que agravará en mayor o menor grado la acción del reflujo.
- Resistencia de la mucosa esofágica a la agresión del jugo gástrico.

- Grado de anormalidad en el funcionamiento del complejo esfinteriano del esófago distal, influido por un número amplio de medicamentos y hormonas.

Está claro que, desde el punto de vista quirúrgico, solo podemos actuar sobre el esfínter esofágico inferior con las distintas técnicas a nuestro alcance, si bien los otros cuatro factores deben ser tenidos en cuenta si queremos obtener un resultado óptimo.

Por esta razón hemos de valorar los datos obtenidos con las distintas pruebas realizadas antes de la intervención:

- Estudio baritado esofagogastroduodenal que aporta datos de la anatomía del esófago distal, confirmando o descartando la existencia de una hernia hiatal, y de la motilidad esofágica y grado de vaciamiento gástrico, aunque sea de forma somera.
- Manometría esofágica, que nos informa de la motilidad esofágica y del tono del esfínter esofágico inferior (EEI). Se acepta una presión esfinteriana de 12 mm de Hg como normal.
- PHmetría esofágica en 24 horas que valora el grado del reflujo. Dependiendo de los resultados los reflujos son etiquetados como fisiológicos, leves, moderados leves, moderados graves y graves.
- Esofagoscopia con toma de biopsia del esófago distal para conocer el grado de lesión esofágica como consecuencia del reflujo.

Los datos obtenidos con estas pruebas habrán servido de base para el diagnóstico del reflujo y para valorar la respuesta al tratamiento médico, pero una vez sentada la indicación quirúrgica también nos habrá de servir para decidir el tipo de intervención a realizar.

INDICACIONES QUIRÚRGICAS

De una manera general podríamos considerar dos tipos de indicaciones quirúrgicas para el tratamiento del reflujo:

Absolutas:

- Estenosis péptica esofágica por RGE
- HH con RGE
- Crisis de apnea y cianosis con RGE
- Esofagitis péptica grado III
- Complicaciones pulmonares severas

Relativas:

- Fracaso en el tratamiento médico, que debe ser mantenido hasta la edad de la marcha, es decir, 18 meses.
- Fracaso en el tratamiento médico mantenido durante seis meses si se instaura después de esta edad.
- Persistencia de vómitos severos incontrolables, retraso ponderoestatural, síntomas respiratorios crónicos, esofagitis moderada persistente y síndrome de Sándifer, serían elementos determinante.

La presencia de encefalopatías o el antecedente de intervención de atresia de esófago puede transformar la indicación relativa en absoluta.

OBJETIVOS QUIRÚRGICOS

Todos los procedimientos quirúrgicos tienen como objetivos:

1. Situar la unión esofagogástrica por debajo del diafragma, aumentando la longitud del esófago abdominal, liberando incluso el esófago del mediastino inferior. Este tiempo no suele plantear problemas técnicos a no ser que exista una periesofagitis determinante de la aparición de adherencias anormales. La longitud del esófago abdominal que debemos conseguir es variable según la edad pero se estima necesario unos 3-5 cm. Con ello conseguiremos aumentar la longitud del esófago que queda expuesto a la presión positiva del abdomen.

2. Estrechar el hiato del esófago mediante el cierre de los pilares del diafragma, lo cual será siempre imprescindible cuando el RGE se asocia a una hernia de hiato. Tras la liberación del esófago abdominal, los pilares quedarán claramente expuestos con lo que su aproximación, mediante puntos sueltos con material no reabsorbible, no debe plantear ningún problema. Para evitar un estrechamiento del hiato que comprima el esófago, éste debe estar tutorizado con una gruesa sonda nasogástrica.

3. Creación de un mecanismo valvular mediante la aproximación del fornx gástrico al esófago terminal con múltiples variedades en su ejecución y que de manera esquemática podemos englobar en dos grupos.

TÉCNICAS DE RECONSTRUCCIÓN ANATÓMICA

Técnicas de reconstrucción anatómica que intentan restaurar la anatomía y función normal del esfínter esofágico inferior combinando cierre de pilares y angulación del ángulo de Hiss. Fijación de la membrana frenoesofágica, pexia

gástrica, etc. Los distintos actos quirúrgicos asociados de una u otra forma determinan las distintas denominaciones con que se conocen las diferentes intervenciones:

- T. de Allison: fue la primera técnica descrita para el tratamiento del RGE en 1951. Asocia el cierre de pilares y la reconstrucción de la membrana freno-esofágica.
- T. de Lortat-Jacob: cierre de pilares y del ángulo de Hiss, asociado a la fijación del fundus al diafragma.
- T. de Hill: cierre de pilares y del ángulo de Hiss y fijación de la curvatura menor al tejido facial preaórtico.

TÉCNICAS DE VALVULOPLASTIA

Pretenden la creación de una válvula que refuerce la acción del esfínter esofágico inferior.

- T. de Nissen: es la técnica más utilizada desde su descripción en 1959, pudiendo realizarse tanto por vía abdominal como por la torácica. Crea un mecanismo valvular mediante el paso del fundus gástrico por detrás del esófago y en toda su circunferencia. El manguito así creado se fija a esófago y a pilares de diafragma. Al aumentar la presión intra-gástrica, la funduplicatura comprime el esófago abdominal impidiendo el reflujo. Los inconvenientes de esta técnica vienen determinados básicamente por su eficacia.

Esta técnica, la más usada actualmente, ha sufrido variaciones tanto en el grado de arropamiento circular como longitudinal del esófago. En cuanto al primer punto se han descrito arropamientos posteriores de 180° (Toupet) y de 270° (Lind) y arropamientos anteriores de 180° (Dor) y de 270° (Thal). En lo que respecta a la longitud de la valvuloplastia, es aceptado actualmente que su longitud debe ser más corta que la descrita por Nissen, no debiendo sobrepasar los 2-3 cm de longitud y además no debe ser compresiva sobre el esófago. Por todo esto, se afirma que la valvuloplastia de Nissen debe ser "floppy" y corta.

Es lógico pensar que a menor grado de arropamiento esofágico menos síndromes postoperatorios, fundamentalmente menos disfagia, pero el índice de recurrencia del reflujo se incrementará.

- Variaciones Nissen:
 - T. Nissen-Rossetti: efectúa el Nissen sin ligar los vasos cortos.
 - T. Toupet: Heminissen posterior de 180°
 - T. Dor: Heminissen anterior de 180°

T. Lind: Nissen posterior de 270°

T. de Thal: Nissen anterior de 270°

De Meester: Nissen corto en su longitud: no mas de 2-3 cm

- T de Boix-Ochoa, denominada también quintuple por los cinco pasos quirúrgicos que aconseja, enfatiza la reconstrucción del ángulo de Hiss. Los cinco puntos son: cierre de pilares, descenso del esófago y reconstrucción alta de la membrana frenoesofágica, cierre del ángulo de Hiss mediante un punto desde el fundus gástrico al borde derecho del hiato esofágico y aproximación del fundus gástrico a la pared anterior del esófago mediante tres puntos sueltos.

Desde que Dallemagne (1) describe en 1991 la técnica laparoscópica para el tratamiento del RGE, múltiples trabajos avalan los buenos resultados obtenidos con esta cirugía en el tratamiento de la ERGE del adulto. Durante estos años muchos Servicios han ido incorporando la cirugía laparoscópica al tratamiento de esta enfermedad hasta conseguir demostrar que los resultados son similares a los conseguidos con la cirugía tradicional, con escaso índice de complicaciones y con todas las ventajas que esta técnica aporta. En el campo de la Cirugía Pediátrica la incorporación de esta técnica laparoscópica para el tratamiento del reflujo, al igual que para otras patologías, ha ido a remolque de la mayor frecuencia de su uso en el adulto. El motivo hay que buscarlo en las dificultades de disponer de un aparataje adecuado al tamaño tan variable de nuestros pacientes, al menor número de patologías tributarias de un tratamiento quirúrgico laparoscópico que nos llevarían a un permanente trabajo con esta técnica y finalmente a la tendencia conservadora que el pediatra suele tener en lo que respecta al tratamiento de la ERGE. Todos estos inconvenientes han ido minimizándose con el paso del tiempo lo que está motivando la obligación mental de aceptar la vía laparoscópica como la ideal para el tratamiento del RGE del niño.

Aceptada la vía quirúrgica como la ideal, se nos plantea la problemática de decidir cuál es la mejor técnica a aplicar. Aceptamos que el objetivo quirúrgico en el tratamiento del RGE está en el restablecimiento de la competencia del esfínter esofágico inferior, pero conservando la capacidad de deglutir, sin disfagia, y de eructar y vomitar en los casos necesarios. Para lograr estos objetivos es necesario conseguir quirúrgicamente una buena longitud esofágica en su segmento intraabdominal, un cierre de pilares y la realización de una funduplicatura que normalice la presión esfinteriana. Si bien los dos primeros puntos son aceptados de manera unánime, el problema se plantea a la hora de escoger el tipo de funduplicatura a aplicar.

Existe unanimidad en el criterio de que la funduplicatura tipo Nissen (360°) es superior a la funduplicatura tipo Toupet (270°) en lo que a resultados finales se

refiere, sobre la base a un mayor arropamiento del esófago distal. Por el contrario se piensa que el Nissen estaría gravado en el postoperatorio por un mayor índice de disfagia en comparación con la obtenida con el Toupet. Ante esta disyuntiva, independientemente de las preferencias personales, se suele aplicar el Nissen en los casos en que EEI es hipotónico y la motilidad esofágica es normal (que suele ser lo mas frecuente), mientras que el Toupet se reserva para los casos contrarios. No obstante parece que los resultados finales son similares con ambas técnicas, si bien existe un menor índice de disfagia transitoria con la técnica de Toupet. El beneficio de esta técnica habría que buscarlo en el mejor confort postoperatorio (2).

Desde que comenzamos a aplicar la cirugía laparoscópica en el tratamiento de la ERGE en nuestro Hospital, aceptamos el Nissen como la funduplicatura a realizar en nuestros pacientes, en base fundamentalmente a que era la técnica que utilizábamos por vía abierta y a los trabajos que demuestran la superioridad de la funduplicatura sobre otras técnicas antirreflujo tipo Hill, Belsey, cardiopexia, etc. (4).

Sobre una serie de 60 funduplicaturas Nissen para el tratamiento del RGE realizadas en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital Universitario Virgen Macarena en el curso de los últimos cinco años, podemos considerar que los resultados obtenidos son similares a los conseguidos con la cirugía tradicional, con escaso índice de complicaciones y con todas las ventajas que esta técnica aporta. La pHmetría realizada a los seis meses de la intervención confirma la desaparición del reflujo en el 95% de los casos, con notable mejoría del mismo en el resto. La disfagia postoperatoria ha sido leve, es decir, ha desaparecido antes de los 28 días en el 96,7% de los casos. En un caso tuvimos una impacción alimenticia y en otro tuvimos que realizar una dilatación de esófago que solucionó el problema. Hemos tenido un desplazamiento parcial a tórax sin reflujo asociado y sí hemos observado una disminución de peso, probablemente por la disminución del tamaño del estómago al efectuar la funduplicatura, durante los primeros meses del postoperatorio. La estancia hospitalaria nunca ha superado las 48 horas.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DEL REFLUJO

1. Dificultad para eructar y vomitar. Habitualmente desaparece con el tiempo.
2. Distensión gástrica gaseosa. Suele estar relacionada con retraso postoperatorio del vaciamiento gástrico o con lesión vagal intraoperatoria y remite al cabo de unos meses.
3. Disfagia que puede ser debida al edema por una liberación esofágica

laboriosa, al cierre excesivo de los pilares del diafragma o a una funduplicatura excesivamente compresiva o larga. Hoy es aceptado la realización de la funduplicatura corta (2-3 cm) y floja.

4. Herniación torácica en mediastino posterior de la funduplicatura.
5. Dehiscencia de la funduplicatura por una dilatación gástrica aguda postoperatoria lo que llevará a una recidiva del reflujo.
6. Perforación de esófago por arrancamiento de un punto de anclaje de la funduplicatura tras una distensión gástrica.

BIBLIOGRAFÍA

Introducción

- (1) Argüelles Martín, F, Argüelles Arias AM. Síndromes emetizantes. Diagnóstico diferencial. En: M. Cruz Tratado de Pediatría. 9ª ed. Ergon. Madrid 2006.
- (2) Sherman PM. Epidemiology and Pathophysiology of Pediatric GERD. Sharing solutions in Pediatric Gastroenterology: Building Algorithms for Gastroesophageal Reflux Disease. www.medscape.com 2004.

Etiopatogenia

- (1) Argüelles Martín F. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Manual de Gastroenterología Pediátrica. Argüelles Martín F, Polanco Allué I ed. Editorial Comares, Granada 1996.
- (2) Carbajo Ferreira AJ. Vómitos y regurgitaciones. Reflujo gastroesofágico. Estenosis pilórica. *Pediatr Integral* 2007;XI(1):42-52.
- (3) Bonavina I. Length of the distal esophageal sphincter and competency of the cardias. *Am J Surg* 1986;15:25-34.
- (4) Díaz-Rubio M, Rey Díaz-Rubio E, Taxonera Samsó C. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: Trastornos motores del aparato digestivo. Díaz Rubio M ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid 1996.
- (5) Bardaji C, Boix-Ochoa J. Contribution if the His angle to the esophageal antireflux mechanism.
- (6) Helm JF. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus *N Eng J Med* 1984;310:284-288.
- (7) Jiang SP, Huang LW. Role of gastroesophageal reflux disease in asthmatic patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005;9(3):151-160.
- (8) Argon M, Duygun U, Daglöz G, Omür O, Denir E, Aydogdu S. Relationship between gastric

- emptying and gastroesophageal reflux in infants and children. *Clin Nucl Med* 2006;31(5):262-265.
- (9) Becker DJ, Sinclair J, Castell DO et al. A comparison of high and low fat meals on postprandial esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 1989;84:782-786.
- (10) Sutphen JL, Dillard VL. Dietary caloric density and osmolarity influence gastroesophageal reflux in infants. *Gastroenterology* 1989;97:601-604.
- (11) Kauer WK. Does duodenal juice into the esophagus of patients with complicated GERD? Evaluation of a fiberoptic sensor for bilirrubina. *Am J Surg* 1995;169:98-103.

Manifestaciones clínicas de RGE en el niño

- (1) Argüelles Martín F, Argüelles Arias F. Reflujo gastroesofágico en el paciente pediátrico. En: Manuel Rodríguez-Téllez, Juan M. Herrerías (ed) Enfoque multidisciplinar de la patología esofágica y sus complicaciones. IMC. Madrid 2006.
- (2) Argüelles Martín F, Reflujo gastroesofágico en el niño. En Prandi F (ed) Programa de Formación en Pediatría Práctica. JR Prous editores. Barcelona 1995.
- (3) Hyman PE. Gastroesophageal reflux: One reason why baby won't eat. *J Pediatr* 1994;125:s103-109.
- (4) Quero Acosta L, Argüelles Martín F, Argüelles Arias F. Cólico del lactante En: F. Argüelles Martín (ed) Urgencias Gastrointestinales en el niño. Prous Science Barcelona 2000.
- (5) NASPGHAN. Pediatric GE Reflux Clinical Practice Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(Suppl 2):1-31.
- (6) Chowdhury MM, Hall N. Gastroesophageal reflux and Barrett's Esophagus. En: Ciro Esposito, Philippe Montupet, Steven Rothemberg (ed) The Gastroesophageal reflux in Infants and Children. Diagnosis, medical Therapy, Surgical Management. Springer Berlin 2004.

(7) Beddow EC, Wilcox DT, Drake DP, Pierro A, Kiely EM et al. Surveillance of Barrett's esophagus in children. *J Pediatr Surg* 1999;34(1):88-90.

(8) Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29(3):258-272.

(9) Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK for the Pediatric Research Group. Prevalence of symptoms of Gastroesophageal reflux during infancy: a pediatric practice based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:569-572.

(10) Thach BT. Maturation and transformation of reflexes that project the laryngeal airway from liquid aspiration from fetal to adult life. *Am J Med* 2001;111:69S-77S.

(11) Cendon RG, Jimenez MJ, Valdés JA, Pineda IF, Limousin IT, López-Alonso M. Intraluminal Impedance Technique in the diagnosis of apparent life threatening events (ALTE). *Cir Pediatr* 2008; 21(1):11-14.

(12) González-Fernández F, Argüelles-Martín F, Rodríguez de Quesada B, et al. Gastroesophageal scintigraphy: A useful screening test for GE reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:217-219.

(13) Eid NS, Shepherd RW, Thomson MA. Persistent Wheezing and gastroesophageal reflux in infants. *Pediatr Pulmonol* 1984;18:39-44.

(14) Argüelles Arias F. Características clínicas, diagnósticas e histológicas de la laringitis posterior no específica. Estudio de intervención con omeprazol. Tesis. Facultad de Medicina. Sevilla 2003.

(15) Andze GO, Brandt ML, Bensoussan AL, Blanchard H. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg* 1991;26:295-299.

Diagnóstico

(1) NASPGHAN. Pediatric GE Reflux Clinical Practice Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(Suppl 2):1-31.

(2) Armas-Ramos, H, Ortigosa del Castillo L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. En: Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. 2ª ed. Ergon. Madrid 2008.

(3) Cleveland RH, Kushner DC, Schwartz AN. Gastroesophageal reflux in children: results of a standardized fluoroscopic approach. *Am J Radiol* 1983;145:53-56.

(4) Lucio-Villegas ME, Argüelles-Martín F, Coronel-Rodríguez C, González-Fernández, F, González-Prada F. Diagnóstico del reflujo gastroesofágico: método ultrasonográfico. *An Esp Pediatr (Barc)* 1993;5:431-434.

(5) Armas-Ramos H, Peña-Quintana L, Eizaguirre-Sexmilo M, Juste-Ruiz M, Sánchez-Ruiz F, Bousoño-García C. Indicaciones de la monitorización de la pHmetría esofágica. *An Esp Pediatr (Barc)* 2002; 56:49-56.

(6) Cucchiara S, Borrelli O. Esophageal pH monitoring in the Diagnosis Evaluation of Infants and Children with GER. En: Ciro Esposito, Philippe Montupet, Steven Rothemberg (ed) *The Gastroesophageal reflux in Infants and Children. Diagnosis, medical Therapy, Surgical Management*. Springer Berlin 2004.

(7) Vandenplas Y. Oesophageal monitoring: patient-related factors. En: Yvan Vandenplas (ed) *Oesophageal Monitoring for Gastro-oesophageal Reflux in Infants and Children*. Wiley & Sons Ltd. Chichester 1992.

(8) Colletti RB, Christie DL, Orenstein SR. Indications for pediatric esophageal pH monitoring: a medical position statement of North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:253-262.

(9) López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Del Carmen-Nacías M, Silny J, Sifrim D. Twenty-four hours esophageal impedance-pH monitoring in healthy preterm neonates: rate and characteristics of acid, weakly acidic and weakly alkaline gastroesophageal reflux. *Pediatr* 2006;118(2):299-308.

(10) Argüelles-Martín F, Espín-Jaime B, Argüelles-Arias F. Endoscopia Pediátrica En: J.L. Vázquez-Iglesias Endoscopia Digestiva Diagnóstica y Terapéutica. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2008.

(11) Vandeplass Y. Reflux esophagitis in infants and children: a report from the Working Group on Gastroesophageal Reflux Disease of the European Society of Pediatric gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:413-422.

(12) González-Fernández F, Argüelles-Martín F, Rodríguez de Quesada B, et al. Gastroesophageal scintigraphy: A useful screening test for GE reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:217-219.

(13) Soricelli A, Nicolai E, Salvatore M. Scintigraphic Assessment of GER in Pediatric Patients. En: Ciro Esposito, Philippe Montupet, Steven Rothemberg (ed) *The Gastroesophageal reflux in Infants and Children. Diagnosis, medical Therapy, Surgical Management.* Springer Berlin 2004.

(14) Di Lorenzo C, Hillemeier C, Hyman P et al. Manometry studies in children: minimum standards for procedures. *Neurogastroenterol Mot* 2002;14:411-420.

(15) Staiano AM. Esophageal Manometry in Children. En: Paul E. Hyman (ed) *Pediatric Gastrointestinal Motility Disorders.* Academy Professional Information Services Inc. New York 1994.

Pronóstico

(1) Nelson SP, Chen EH, Syniar CM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:569-72.

(2) Nelson SP, Chen EH, Syniar CM, Christoffel KK. One-year-follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatrics* 1998;102:E67.

(3) Nelson SP, Chen, Syniar GM, Christoffel KK for the Pediatric Practice Research Group. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;54:150-4

(4) El-Serag HB, Gilger M, Carter J, Genta RM, Rabeneck L. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol* 2004;99:806-812.

(5) Hassall E. Decisions in diagnosis and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005;146:S3-S12.

(6) Waring JP, Feiler MJ, Hunter JG, Smith CD, Gold BD. Childhood gastroesophageal reflux symptoms in adults patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:334-8.

(7) Díaz-Rubio M, Rey Díaz-Rubio E, Taxonera Samsó C. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. En: *Trastornos motores del aparato digestivo.* Díaz Rubio M ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid 1996.

(8) Hu FZ, Preston RA, Post JC, White GJ, Kikuchi LW et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000;284(3):325-334.

Tratamiento

(1) Orenstein S, Peters J, Khan S, Youssef N, Husain SZ. Enfermedad del Reflujo Gastroesofágico. En: *Nelson Tratado de Pediatría.* 18ª edición. Elsevier Saunders. Barcelona 2009.

(2) Armas H, Ortigosa L. Reflujo Gastroesofágico y Esofagitis en niños. En: *Tratamiento en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.* SEGHP. 2ª edición. Ergon. Madrid 2008.

- (3) Ortigosa L, Armas H. Vómitos, Reflujo Gastroesofágico y Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. En: Guías diagnóstico-terapéuticas en gastroenterología y nutrición pediátrica. AEP. Elsevier Doyma. Barcelona 2007.
- (4) Tobin JM, McCloud P, Cameron DJ. Posture and gastroesophageal reflux: a case for Leith lateral positioning. *Arch Dis Child* 1997;76:254-8.
- (5) Hegar B, Rantos R, Firmansyah A, De Schepper J, Vandenplas Y. Natural evolution on infantile regurgitation versus the efficacy of thickened formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:26-30.
- (6) Argüelles Arias AM, García Montes JM. Ritmo de vaciamiento gástrico en lactantes con Reflujo Gastroesofágico. Efectos de la dieta. Memorias Académicas de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla. 2005:107-112.
- (7) Cavataio F, Guandalini S. Gastroesophageal Reflux En: Stefano Guandalini (ed) *Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*. McGraw-Hill Medical Publishing Division. New York 2005.
- (8) NASPGHAN. Pediatric GE Reflux Clinical Practice Guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32(Suppl 2).
- (9) Argüelles Martín F. Reflujo Gastroesofágico en el niño. En *Pediatría Práctica*. Prous editores. Barcelona 1995.
- (10) Forbes D, Hodgson M, Hill R. The effects of Gaviscon and metocopramida in gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986;5:556-9.
- (11) Vandenplas Y. Current Pediatric indications for cisapride. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:480-9.
- (12) Hegar B, Alatas S, Advani N, Firmansyah A, Vandenplas Y. Domperidone versus cisapride in the treatment of infant regurgitation and increased acid gastro-esophageal reflux: a pilot study. *Acta Paediatr* 2009;98:750-755.
- (13) Curry JL, Lander TD, Stringer MD. Review article: erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:595-603.
- (14) Coremans G, Kerstens R, De Pauw M, Stevens M. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Digestion* 2003; 67:82-89.
- (15) Culy CR; Bhana N, Plosker GL. Ondasentron: a review of its use as an antiemetic in children. *Paediatr Drugs* 2001;3:441-479.
- (16) Kahrilas PJ, Quigley EM, Castell DO, Spechler SJ. The effects of Tegaserod (HTF 919) on oesophageal acid exposure in gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1503-1509.
- (17) Wiersma HE. Pharmacokinetics of a single oral dose of baclofen in pediatric patients with GERD. *Ther Drug Monitor* 2003;25:93-98.
- (18) González-Fernández F, Argüelles-Martín F, Pineda-Albornoz A. Gastrinemia en el niño. Modificaciones en patología digestiva. *Rev Esp Pediatr* 1983;3:172-176.
- (19) Aluminum toxicity in infants and children. American Academy of Pediatrics. Committee of Nutrition. *Pediatrics* 1996;97:413-416.
- (20) Iacono G, Carroccio A, Montalto G et al. Magnesium hydroxide and aluminum hydroxide in the treatment of gastroesophageal reflux. *Minerva Pediatr* 1991;43:797-800.
- (21) Argüelles-Martin F, González-Fernández F, Gentles MG, Navarro-Merino M. Sucralfate in the treatment of reflux esophagitis in children. Preliminary results. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24(suppl 156): 43-47.
- (22) Kelly DA. Do H2 receptors antagonists have a therapeutic role in childhood?. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19:270-276.
- (23) Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalväg A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr* 2000; 137(6):800-7.

- (24) Tolia V, Ferri G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Paediatric Gastroenterol Nutr* 2002; 35(Suppl 4):S308-S318.
- (25) Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. www.agemed.es.
- (26) Rohss K, Hasselgren G, Hedenstrom H. Effect of esomeprazole 40 mg. vs omeprazole 40 mg on 24-hour intragastric PH in patients with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Digestive Diseases* 2002;47:954-8.
- (27) Rohss K, Lind T, Wilder-Smith C. Esomeprazole 40 mg. provides more effective intragastric acid control than lansoprazole 30 mg, omeprazole 20 mg, pantoprazole 40 mg and rabeprazole 20 mg in patients with gastro-oesophageal reflux symptoms. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:531-9.
- (28) Miner P, Katz PO, Chen Y, Roach A, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2616-20.
- (29) Castell DO, Kahrilas PJ, Ritcher JE, Vakil NB, Johnson DA, Zuckerman S et al. Esomeprazole (40 mg.) compared with lansoprazole (30 mg.) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:575-83.
- (30) Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt P, Schmidt S et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive esophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:739-46.
- (31) Lauritsen K, Devière J, Bigard M-A, Bayerdörfer E, Mózsik G, Murray F et al. Esomeprazole 20 mg and lansoprazole 15 mg in maintaining healed reflux oesophagitis: Metropole study results. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 333-41.
- (32) Tsai HH, Chapman R, Shepherd A, Mckeiths D, Anderson M, Vearer D, Duggan S, Rosen JP. Esomeprazole 20 mg on-demand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:657-665.
- (33) Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2001; 32(Supl. 2): S1-31.
- (34) Madrazo-de la Garza A, Dibildox M, Vargas A, Delgado J, Gonzalez J, Yanez P. Efficacy and safety of oral pantoprazole 20 mg given once daily for reflux esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(2):261-5.
- (35) Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, Lundborg P. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: A randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28(3):419-27.
- (36) Zhao J, Li J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, Lundborg P. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in children aged 1 to 11 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Ther* 2006;28(11):1868-76.
- (37) Gilger MA, Tolia V, Vandenplas Y, Youssef NN, Traxler B, Illueca M. Safety and tolerability of esomeprazole in children with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46(5): 524-33.
- (38) Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, Illueca M. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(5):520-9.
- (39) Arenz T, Antos D, Rusmann H, Alberer M, Buderus S, Kappler M, Koletzko S. Esomeprazole-based 1-week triple therapy directed by susceptibility testing for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(2):180-4.

(40) Croxtall JD, Perry CM, Keating GM. Esomeprazole In Gastroesophageal Reflux Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10(3): 199-205.

Bases farmacológicas de la inhibición de la secreción ácida con IB aspectos pediátricos

(1) Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Flórez J. Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva. En: *Farmacología Humana* (5ª edición). 2008. Director Flórez J. Elsevier Masson S.A.: Barcelona

(2) Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hershey S. The pharmacology of the gastric acid pump: The H,K ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277-305.

(3) Wilde MI, McTavish D. Omeprazole: an update of its pharmacology and therapeutic use in acid related disorders. *Drugs* 1994;48:91-132.

(4) Barradell LB, Faulds D, Mctavish D. Lansoprazole: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1992;44:225-250.

(5) Cheer SM, Prakash A, Faulds D, Lamb HM. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders. *Drugs* 2003;63:101-133.

(6) Carswell CI, Goa KL. Rabeprazole: an update of its use in acid-related disorders. *Drugs* 2001;61: 2327-2356.

(7) Andersson T, Röhss K, Bredberg E, Hassan-Alin M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1563-1569.

(8) Armstrong D, Bair D, James C, Tanser L, Escobedo S, Nevin K. Oral esomeprazole vs intravenous pantoprazole: a comparison of the effect on intragastric pH in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:705-711.

(9) Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003;98: 2616-2620.

(10) Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Ponce J. Seguridad de la utilización de los inhibidores de la bomba de protones. *Med Clin (Barc)* 2006;127: 790-795.

(11) Zhao J, Li J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, Lundborg P. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in children aged 1 to 11 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Therapeut* 2006;28:1868-1876.

(12) Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, Andersson T, Fulmer R, Illueca M, Lundborg P. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Therapeut* 2007;28:419-427.

(13) Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community acquired pneumonia and use of gastric acid suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955-1960.

(14) Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294:2989-2995.

(15) Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease: pharmacokinetics, pharmacodynamics, symptom relief efficacy and tolerability. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2002;35(Suppl 4):S327- S335.

(16) Hassall E, Israel DM, Shepherd R, Radke M, Dalvåg A, Sköld B and the International Pediatric Omeprazole Study Group. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. *J Pediatr* 2000;137:800-807.

(17) Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007;150:262-267.

(18) Gold BD, Gunasekaran T, Tolia V, Wetzler G, Conter H, Traxler B, Illueca M. Safety and symptom improvement with esomeprazole in adolescents with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:520-529.

(19) Croxtall JD, Pery CM, Keating GM. Esomeprazole in gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2008;10:199-205.

Tratamiento quirúrgico

(1) Dallemagne B, Weents JM, Jehaes JC, Markiewicz S, Lombard R: Laparoscopic Nissen fundoplication. Preliminary report. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:138-143

(2) Segura Movellan J, Pérez Bote F, Navarro Sana-huana J, Pierres M, Muñoz C. Técnica de Toupet por vía laparoscópica: Técnica quirúrgica y resultados. <http://www.seclaendosurgery.com/prart01.htm>

(3) DeMeester TR, Stein HJ. Minimizing the side effects of antireflux surgery. *World J Surg* 1992;16:335-336.

(4) Stein HJ, Feussner H, Siewert JR. Surgical therapy of gastroesophageal reflux: which patient, which procedure, which approach? *Dis Esophagus* 1994;7:239-244.

(5) Kathy S, Hajdu Z, Molnar M, Bagi R. Use of the harmonic scalpel for division of short gastric vessels at laparoscópica Nissen fundoplication. A new method. *Acta Chir Hung* 1997;36:156-157.