

Reflujo gastroesofágico y asma de reciente diagnóstico en niños

Dr. Jaime Ramírez-Mayans,* Dr. Norberto Mata-Rivera,* Dr. Roberto Cervantes-Bustamante,*
Dra. Flora Zárate-Mondragón,* Dr. Pedro Munguía-Vanegas,* Dr. Gerardo López-Pérez,*
Dra. Socorro Orozco-Martínez,* Dr. José Huerta-López*

RESUMEN

La prevalencia mundial de asma en niños se estima en 1.6 a 36.8% en contraste con la de reflujo gastroesofágico (RGE) que es del 8%. La mayor prevalencia de RGE en niños con enfermedad respiratoria crónica plantea la posibilidad de una asociación causal entre asma y RGE. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de RGE en niños con asma de reciente diagnóstico y conocer su respuesta al tratamiento con ranitidina. **Métodos:** Se estudiaron 50 niños, con edades comprendidas entre 6 meses y 5 años de edad y a quienes se les practicó determinación continua intraesofágica de pH por 24 h. Los pacientes se dividieron en dos grupos: 1 con RGE que fueron tratados con ranitidina a dosis de 8 mg/kg/día y 2 sin RGE. **Resultados:** La edad promedio fue 23.78 meses $\pm$ 16.29. 12/50 niños (24%) presentaron RGE (grupo 1). Las variables de Boyle se normalizaron en la gran mayoría a las 4 semanas. Sólo 2/12 niños del grupo 1 presentaron regurgitación. **Conclusiones:** El RGE silencioso en niños con asma debe diagnosticarse oportunamente para su manejo adecuado.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, asma, niños.

ABSTRACT

*Asthma world prevalence in children is estimated between 1.6% to 36.8% in contrast to gastroesophageal reflux (GER) which presents a value of 8%. GER greater prevalence in children suffering from chronic respiratory disease raises the possibility of a casual association between asthma and GER. The objective of this study was to determine GER prevalence in children suffering from recently diagnosed and to know their response to ranitidine treatment. **Methods:** 50 children, with ages ranging from 6 months to 5 years, were studied. They were practiced continuous intraesophageal Hp determination during 24 hours. Patients were divide into two groups: Group 1 with GER was treated with ranitidine in a 8 mg/kg/day dose, and Group 2 without GER. **Results:** Average age was 23.78 months $\pm$ 16.29. 12/50 children presented GER (Group 1). Boyle variables got normalized in most of the patients 4 weeks after the treatment. Only 2/12 children belonging to Group 1 presented regurgitation. **Conclusions:** Silent GER in children suffering from asthma must opportunely be diagnosed to lead it to its proper management.*

Key words: Gastroesophageal reflux, asthma, children.

* Instituto Nacional de Pediatría.



INTRODUCCIÓN

El asma bronquial es una enfermedad que se diagnostica cada día con mayor frecuencia. De acuerdo con el programa ISAAC la prevalencia de asma se estima en 1.6-36.8%.¹ La prevalencia de esta enfermedad en el Reino Unido va de 11 a 25%.² En la región de Aberdeen, Escocia, el asma clásica en niños de 5 a 16 años se presenta en un 11.5%.³

La prevalencia de reflujo gastroesofágico (RGE) se ha establecido en población no seleccionada en un 8% comparable a la reportada en adultos.⁴ La consecuencia matemática derivada de la alta prevalencia de asma y RGE es que 1% de la población de niños no seleccionada tendrá reflujo y asma dado que ambas enfermedades tienen una prevalencia aproximada del 10%, por lo tanto el diagnóstico temprano de ambas enfermedades es importante para su tratamiento.

El tratamiento de RGE va desde el uso de medidas tales como medidas de orientación y tranquilidad a los padres, hasta el espesamiento de la fórmula o el uso de medicamentos tales como proquinéticos, o de bloqueadores H₂ como la ranitidina en caso de RGE patológico y esofagitis.⁵⁻⁸ El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de RGE asociado a asma de reciente diagnóstico en niños de 3 meses a 5 años de edad de la Ciudad de México y su respuesta terapéutica a la ranitidina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 50 niños de 6 meses a 5 años de edad con asma de reciente diagnóstico que fueron diagnosticados y seguidos durante un año en los Departamentos de Gastroenterología, Nutrición y Alergia del Instituto Nacional de Pediatría de la SS. El criterio diagnóstico utilizado para asma fue el aceptado por la Academia Americana de Asma, Alergia e Inmunología (AAAAI). El protocolo fue

aprobado por los Comités de Investigación y Ética del Instituto. Una vez obtenido el consentimiento informado por escrito de los padres, se practicó a todos ellos una determinación continua por 24 h de p>H intraesofágico con equipo MARK III y catéter de monocristales de antimonio, colocado a 3 cm por arriba del esfínter esofágico inferior, corroborado siempre con estudio de Rx. El criterio de Boyle⁹ fue utilizado para la interpretación del estudio del pH intraesofágico, considerándose como patológico con la presencia de 2 o más criterios. Los pacientes se dividieron en 2 grupos: 1, con RGE y 2 sin RGE. Una segunda determinación de pH intraesofágico se hizo a las 4 semanas de tratamiento con ranitidina a las dosis de 8 mg/kg/día dividido en 2 dosis a pacientes del grupo 1. Un tercer (12 semanas) o cuarto estudio (16 semanas) en caso necesario hasta su normalización después del tratamiento. Los pacientes del grupo 1, recibieron únicamente ranitidina como tratamiento sin ningún otro medicamento, excepto durante los episodios de agudización de asma.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La prueba de U de Mann-Whitney y de Ji cuadrada fueron aplicadas. Las variables clínicas incluidas fueron edad, género, clasificación del asma (leve, moderada y severa), número de episodios con sibilancia, insuficiencia respiratoria y regurgitación por mes. Del estudio de determinación intraesofágica de pH se utilizaron las variables de Boyle.⁹

RESULTADOS

La media de edad fue de 23.78 meses $\pm$ 16.29 meses, 34 (68%) fueron hombres. 12/50 niños (24%) tuvieron RGE (grupo 1). La edad, género y el perfil clínico de los niños se muestra en el *cuadro I*. Las variables de Boyle más frecuentemente encontradas fueron: número de

Cuadro I. Perfil clínico de los niños.

Variables	Grupo 1 RGE n =12	Grupo 2 n = 38	Significancia estadística
Edad-meses	32.4 $\pm$ 17.06	21.05 $\pm$ 15.27	p = 0.03
Género-masculinos	7 (58.3%)	27 (71.1%)	χ^2 = 0.22
Tiempo evolución-meses	21.5 $\pm$ 9.3	13.7 $\pm$ 13.05	p = 0.06
Asma leve	4 (33.3%)	9 (23.7%)	χ^2 = 0.77
Moderada	6 (50.0%)	27 (71.1%)	χ^2 = 0.99
Severa	2 (16.6%)	2 (5.3%)	χ^2 = 11*
Con regurgitación	2 (16.6%)	5 (13.2%)	
Tos			
Episodios/mes			
1	9 (75.0%)	32 (84.2%)	χ^2 = 0.05
2	3 (25.0%)	6 (15.8%)	χ^2 = 0.03*

*= χ^2 de Yates.

episodios de reflujo/hora 91.7%, índice de reflujo 66.6% y episodio más largo de reflujo 66.6%.

En el *cuadro II* se muestran los valores basales y a las 4 semanas de la determinación intraesofágica de pH. 9/12 (75%) de los niños tuvieron valores normales después de 4 semanas de tratamiento con ranitidina. De los otros 3, en dos de ellos, este estudio se normalizó después de 2 semanas de tratamiento y sólo en uno se normalizó hasta las 16 semanas. La respuesta clínica al tratamiento con ranitidina se muestra en el *cuadro III*.

Únicamente 2/12 (16%) niños del grupo 1 tuvieron regurgitación como única manifestación gastrointestinal, en contraste con los niños del grupo 2, en que ésta estuvo presente en 5/38 (13%), (*Cuadro I*).

DISCUSIÓN

Aproximadamente un 50% de niños con enfermedad respiratoria crónica presentan un RGE silencioso, esto es sin presencia de manifestaciones gastrointestinales tales como vómito, regurgitación etc. Por tanto puede establecerse la hipótesis de que el RGE y la enferme-

dad respiratoria crónica, están de alguna forma relacionadas dado que su coexistencia es del 50% contra el 10% de los reportes epidemiológicos.^{10,11} Más aún en las series de Curci y Dibbins, el 17% de los pacientes operados con funduplicación de Nissen nunca presentaron vómito. En nuestro estudio 10/12, 83.3% con asma y RGE nunca presentaron manifestaciones gastrointestinales tales como regurgitación o vómito.

Se acepta en la actualidad que un número importante de factores han sido bien identificados como disparadores de asma. Dentro de éstos están los alérgenos ingeridos o inhalados, ejercicio, contaminación ambiental (Humo de cigarro, polvos etc.), cambios en temperatura, humedad etc. Se sabe también que hay una clara predisposición genética y quizá aquellos niños con antecedentes claros de atopia, deben ser considerados de alto riesgo.¹³⁻¹⁵ La lista de factores responsables de RGE no son sustancialmente diferentes de aquéllos relacionados con asma. La alergia a alimentos en especial a la proteína de la leche de vaca se asocia claramente con RGE.^{13,14} El RGE es favorecido también por aumentos en la presión abdominal. Cualquier tipo de

Cuadro II. Criterios de Boyle basales y 4 semanas después de tratamiento con ranitidina.

Valores normales	PH 24 basal	PH control 4 semanas	p =
Índice reflujo (>6%)	9.6 ± 3.9	2.63 ± 2.34	0.000015
Episodios reflujo/h (>1.5)	2.8 ± 1.49	3.19 ± 6.13	N. S.
Episodio más largo de reflujo (> 20 min)	25.08 ± 11.5	7.3 ± 7.27	0.000117
Aclaramiento esofágico (> 4 min)	1.92 ± 0.99	0.4 ± 0.66	0.000349

Cuadro III. Respuesta clínica de los niños del grupo 1 RGE al tratamiento con ranitidina.

Variables	Basal	4 Semanas	8 Semanas	12 Semanas	16 Semanas	24 Semanas
Sibilancias episodios por mes						
0		8 (66.6%)	12 (100%)	11 (91.6%)	12 (100%)	12 (100%)
1	9 (75%)	3 (25.0%)				
2	3 (25%)	1 (8.3%)		1 (8.3%)		
Insuficiencia respiratoria episodios por mes						
0	1 (8.3%)	9 (75%)	12 (100%)	10 (83.3%)	12 (100%)	12 (100%)
1	9 (75%)	2 (16.6%)		1 (8.3%)		
2	2 (16.6%)	1 (8.3%)		1 (8.3%)		
Con regurgitación	2 (16.6%)	0	0	0	0	0



esfuerzo respiratorio que aumente la presión intraabdominal aumenta también la presión negativa intratorácica, lo que favorece el RGE.¹⁵⁻¹⁸ Desde luego no todos los niños con RGE tienen una función pulmonar anormal. En realidad es difícil determinar el origen del problema y la pregunta que surge de inmediato es ¿la insuficiencia respiratoria crónica y el aumento en la presión intraabdominal producen RGE o éste es responsable inicialmente de los síntomas respiratorios?¹⁹ En nuestra serie es interesante comentar que todos nuestros casos fueron niños con asma de reciente diagnóstico en quienes otros factores tales como la insuficiencia respiratoria crónica frecuentemente evocada, el uso de medicamentos capaces de producir esofagitis etc. no pueden argumentarse como responsables del RGE. Queda la duda desde luego si ésta es una asociación casual o es el responsable. La buena respuesta al tratamiento en estos niños únicamente con ranitidina parecería favorecer la idea anterior. A la fecha se aceptan diferentes teorías para explicar el mecanismo responsable. La teoría por "aspiración"²⁰⁻²² la cual incluye tanto una microaspiración continua como una falla en el reflejo esofagofaríngeo. El aumento en la presión intraabdominal²³ y finalmente la teoría de "asma gástrica", en donde los ataques asmáticos son causados por la presencia del ácido en el tercio inferior del esófago con el consiguiente broncoespasmo vía estimulación vagal sin evidencia desde luego de aspiración.²⁴⁻²⁶

Hasta la fecha se acepta que la determinación intraesofágica de pH continua por 24 h es el estándar de oro para el diagnóstico de RGE. En nuestro estudio con este procedimiento diagnóstico encontramos 12/50 niños 24% con RGE, más bajo de lo reportado en la literatura.⁸ Desde luego que si se utiliza la serie esofagogastroduodenal como procedimiento diagnóstico esta cifra se incrementa notablemente, pero estaríamos incluyendo muchos niños con RGE fisiológico y no necesariamente patológico. Quizá otra razón sea que nuestra serie son niños con asma de reciente diagnóstico en donde los otros factores evocados conocidos no participan.

Otro aspecto importante de nuestro estudio es que el asma se asoció con RGE silencioso y si éste no es diagnosticado y tratado adecuadamente con antagonistas H₂, proquinéticos, y/o inhibidores de la bomba de protones quizá perpetúe el asma o dificulte la respuesta al tratamiento.

Los criterios de Boyle originalmente alterados (basales) regresaron a valores normales al cabo de 4 semanas de tratamiento con ranitidina en el 75% (9/12) de los niños, en 2/12 (16.6%) después de 12 semanas y sólo en 1/12 fue necesario administrar ranitidina, 16 semanas. Los tres niños con respuesta después de las 4 semanas fueron niños clasificados por el servicio de alergia como asma moderada. Prácticamente en todos

los niños hubo una mejoría notable en cuanto a los episodios de asma y de insuficiencia respiratoria.

CONCLUSIONES

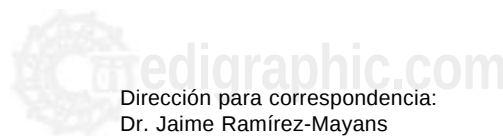
En niños con asma de reciente diagnóstico existe un número importante de niños con RGE silencioso que deben diagnosticarse y tratarse adecuadamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. ISAAC. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
2. Dinwiddie R. The diagnosis and management of pediatric respiratory disease. *Longman, Singapore* 1990.
3. Dawson D, Horobin G, Illsley R, Mitchell R. A survey of childhood asthma in Aberdeen. *Lancet* 1969; 1: 827-30.
4. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, Derndorfer A, Page F, Müller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long-term pH metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1985; 93: 85-90.
5. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Aurichio S. Antacids and cimetidine treatment for gastroesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Arch Dis Child* 1984; 59: 842-7.
6. Dimand RJ. Use of H₂-receptor antagonist in children. *DICP* 1990; 24 (suppl 11): S42-6.
7. Mal F, Delchier JC. Interactions pharmacologiques des antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine: mécanismes et implications cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 1: 387-98.
8. Lambert J, Mosbassalah M, Grand R. Efficacy of cimetidine, for gastric acid suppression in pediatric patients. *J Pediatr* 1992; 120: 474-8.
9. Boyle T. Gastroesophageal reflux in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 315-37.
10. Vandenplas Y. Asthma and Gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 89-99.
11. Blecker U, de Pont SM, Hauser B, Chouraqui JP, Gottrand F, Vandenplas Y. Role of occult gastroesophageal reflux in chronic pulmonary disease in children. *Acta Gastroenterol Belg* 1995; 58: 348-52.
12. Curci M, Dibbins A. Gastroesophageal reflux in children: an underrated disease. *Am J Surg* 1982; 143: 413-6.
13. Vandenplas Y. Diagnosis of gastro-esophageal reflux. *Clin Rev Allergy* 1991; 8: 443-55.
14. Forget PP, Arends JW. Cow's milk protein allergy and gastroesophageal reflux. *Eur J Pediatr* 1985; 144: 298-301.
15. Dennish GW, Castell DO. Inhibitory effect of smoking on the lower esophageal sphincter. *N Engl J Med* 1971; 284: 1136-7.
16. Stanciu C, Bennett JR. Smoking and gastro-esophageal reflux. *BMJ* 1972; 3: 793-5.
17. Eryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573-7.
18. Rattan S, Goyal RK. Effect of nicotine on the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1975; 69: 154-9.
19. Allen JL, Wohl MEB. Pulmonary function in older children and young adults with gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr* 1986; 25: 541-6.
20. Piepsz A, Ham HR. Nuclear medicine in the evaluation of gastrointestinal structure and functions in children. *Front Gastrointest Res* 1989; 15: 213-32.



21. Hopper AO, Grill BB. Does gastroesophageal reflux detected by esophageal pH monitoring predict aspiration in preterm mechanically ventilated infants? [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 333.
22. Malfroot A. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 208-13.
23. Christie DI, O'Grady LR, Mack DV. Incompetent lower esophageal sphincter and gastroesophageal reflux in recurrent acute pulmonary disease of infancy and childhood. *J Pediatr* 1978; 93: 23-7.
24. Kjellen G. Bronchial obstruction after esophageal acid perfusion in asthmatics. *Clin Physiol* 1981; 1: 285-92.
25. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 72: 393-8.
26. Spaulding HS, Mansfield LE, Stein MR. Further investigation of the association between gastroesophageal reflux and bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 516-21.



Dirección para correspondencia:
Dr. Jaime Ramírez-Mayans
Subdirector de Medicina
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700-C,
Insurgentes Cuicuilco,
CP 04530. México D.F.
E-mail: jramayl@yahoo.com
Teléfono: (52) 56 06 49 81
Fax: (52) 56 06 49 81 pedir tono.