



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**“ASOCIACIÓN ENTRE TOS CRÓNICA Y ENFERMEDAD POR REFLUJO
GASTROESOFÁGICO POR PH-IIM DE 24 HORAS DE ACUERDO AL ÍNDICE
DE SÍNTOMAS Y/O AL PARÁMETRO PROBABILIDAD DE ASOCIACIÓN DE
SÍNTOMAS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA

M.C. MARIO BALTAZAR MEDINA ECHEVERRÍA

TUTORA:

DRA. ZUHY ARLETTE MONROY TENIZA

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. ALDO ALLENDE LÓPEZ



CIUDAD DE MÉXICO. 25 OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

ASOCIACIÓN ENTRE TOS CRÓNICA Y ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO POR PH-IIM DE 24 HORAS DE ACUERDO AL ÍNDICE DE SÍNTOMAS Y/O AL PARÁMETRO PROBABILIDAD DE ASOCIACIÓN DE SÍNTOMAS

ÍNDICE	2
ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	4
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACIÓN	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
HIPÓTESIS	27
OBJETIVOS	28
METODOLOGÍA.....	29
VARIABLES	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	34
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	34
ASPECTOS ÉTICOS.....	37
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN	53
CONCLUSIONES.....	57
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	63

ABREVIATURAS

RGE: Reflujo gastroesofágico.

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

UMAE: Unidad Médica de Alta Especialidad.

NASPGHAN: Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología Pediátrica.

ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología Pediátrica.

EII: Esfínter esofágico inferior.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

pH-IIM: pH-metría con impedancia intraluminal multicanal.

PAS: Probabilidad de asociación de síntomas.

ISS: Índice de sensibilidad de síntomas.

IS: Índice de síntomas.

IR: Índice de reflujo.

TEA: tiempo de exposición al ácido.

ERNE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosivo.

EH: Esófago hipersensible.

RESUMEN

Introducción: El reflujo gastroesofágico es el paso del contenido gástrico hacia el esófago, con o sin regurgitación y/o vómito, en tanto que la ERGE ocasiona síntomas y/o complicaciones. El reflujo gastroesofágico se ha asociado con tos crónica, esta asociación es difícil de demostrar ya que amerita la utilización de estudios de gabinete. Uno de los estudios con más sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de ERGE es la pH-IIM de 24 horas, la cual demuestra la existencia de distintos tipos de reflujo y su asociación con los síntomas, en este caso, la tos.

Objetivo: Identificar la asociación entre tos crónica y enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-IIM de 24 horas de acuerdo al índice de síntomas y/o al parámetro probabilidad de asociación de síntomas.

Metodología: Estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico. Se incluyeron los pacientes atendidos de agosto 2018 a mayo 2021. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes con sospecha de tos crónica secundaria a ERGE, quienes ya contaban con un estudio de pH-IIM de 24 horas, se analizaron los datos en IBM SPSS Statistics V25.0.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes, 62% hombres y 38% mujeres. Se identificó una media de eventos de reflujo ácido en todos los grupos de 41.32, sin embargo, el reflujo débilmente ácido fue el más frecuente. No se encontró relación a sexo por grupo de edad al tipo de reflujo. El PAS fue el parámetro que tuvo mayor asociación estadística para el diagnóstico.

Conclusión: No existe asociación entre los parámetros de medición de pH-IIM y la tos. (PAS, IS, ISS). No todos los síntomas respiratorios son producidos por episodios de reflujo gastroesofágico.

MARCO TEÓRICO

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología Pediátrica (NASPGHAN) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Nutrición y Hepatología Pediátrica (ESPGHAN), definen como reflujo gastroesofágico (RGE) al paso del contenido gástrico hacia el esófago, con o sin regurgitación y con o sin vómito; el RGE se convierte en enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) cuando el reflujo ocasiona síntomas de alarma y/o complicaciones. ⁽¹⁾

El reflujo gastroesofágico puede estar presente a cualquier edad, sin embargo, es muy común identificar su presencia en los niños pequeños, ya que es un proceso fisiológico durante los primeros meses de vida. Muchos episodios de reflujo duran menos de 3 minutos en personas sanas y remiten de forma espontánea sin dejar complicaciones clínicas derivadas del mismo. ⁽²⁾

El RGE es una condición muy frecuente y en algunas ocasiones desafiante en su diagnóstico debido a los múltiples síntomas relacionados, los cuales varían dependiendo de la edad de presentación. Esta entidad puede constituir hasta un 50% de las enfermedades atendidas en la consulta externa de pediatría ⁽³⁾, por lo que debe identificarse de manera oportuna para brindar el tratamiento y la pronta derivación, en caso necesario, al especialista en Gastroenterología Pediátrica para recibir el tratamiento especializado. ⁽⁴⁾

A pesar de ser una enfermedad frecuente, su prevalencia no está totalmente calculada, ya que principalmente se basa en la presencia o no de síntomas, y no se realizan estudios objetivos para demostrar su existencia. Los estudios realizados en la población adulta demuestran una prevalencia basada en síntomas, de los cuales se reporta Estados Unidos entre el 18.1 y 27.8%, en Europa 8.8 a 25.9%, Lejano Oriente 2.2 a 7.8%, Australia 11.6%, Argentina 23% y en México del 19.6 a 40%. ⁽⁵⁾

En población pediátrica se han realizado estudios comparativos en distintos países (Estados Unidos de América, Indonesia, Japón, Tailandia, Italia) de los cuales se reportó una prevalencia de ERGE del 26.9%, proponiendo como factores de riesgo el peso al nacimiento menor a 2500 gramos y el modo de alimentación. El grupo de edad con mayor prevalencia fue en mayores de 10 años. ⁽⁶⁾

En México se estima que en la población pediátrica cerca del 50% de los lactantes menores de 3 meses de edad, 67% a los 4 meses y 5% entre los 10 y 12 meses, desarrollará enfermedad por reflujo gastroesofágico. ⁽⁷⁾

Se considera que la fisiopatología de ésta entidad es multifactorial. El principal mecanismo que ocurre son las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EII), las cuales son más de 1 mmHg/s y que duran menos de 10 segundos, con un nadir de presión menor de 2 mmHg, en ausencia de una deglución 4 segundos antes y 2 segundos después del inicio de la relajación del EII. Existen otros mecanismos que contribuyen a ésta entidad cómo las alteraciones del aclaramiento esofágico, de la barrera antirreflujo natural y cuando existen alteraciones en el vaciamiento gástrico. ⁽⁵⁾

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con RGE y ERGE varían dependiendo de la edad de presentación, sin embargo, se pueden describir las siguientes (Cuadro 1): ⁽¹⁾

Generales	Gastrointestinales	Respiratorias
Disconfort	Regurgitación recurrente con o sin vómito	Sibilancias
Irritabilidad	Dolor retroesternal	Estridor
Falla para crecer	Pirosis	Tos
Rechazo a la alimentación	Dolor epigástrico	
Posición distónica del cuello (síndrome de Sandifer)	Hematemesis	Disfonía
Erosión dental	Disfagia	Episodios de apnea
	Odinofagia	
Anemia	Esofagitis	Asma
	Esófago de Barret	Neumonía recurrente

Tabla 1. Signos y síntomas de ERGE.

Cuando existen manifestaciones extra esofágicas, éstas son secundarias a la irritación directa de la mucosa faríngea por episodios transitorios y recurrentes de aspiración del contenido gástrico hacia el esófago, así como la dilatación esofágica que genera el broncoespasmo y sus manifestaciones clínicas. ⁽⁵⁾

En todos los pacientes con RGE es importante identificar los factores de riesgo y la presencia de signos de alarma (“banderas rojas”), durante su vigilancia médica, y de ésta forma poder ser derivados al gastroenterólogo pediatra para tratamiento oportuno con el fin de evitar complicaciones. Algunas de estos síntomas y signos son los siguientes (Cuadro 2): ⁽¹⁾

Generales	Neurológicos	Gastrointestinales
Pérdida de peso	Fontanela abombada/rápido crecimiento.	Vómito forzado persistente
Letargo	Convulsiones	Vómito nocturno
Fiebre	Macro/microcefalia	Vómito bilioso
Irritabilidad excesiva/dolor		Hematemesis
Disuria		Diarrea crónica
Evento de vómito/regurgitación >6 meses o incremento/persistencia >12-18 meses de edad		Sangrado rectal
		Distensión abdominal

Tabla 2. Datos de alarma de la ERGE.

Cuando se encuentra alguno de estos síntomas o signos, se debe sospechar algún otro diagnóstico diferencial y ampliar el abordaje diagnóstico por posibles complicaciones asociadas a la ERGE. ⁽¹⁾

Existen síntomas clínicos atípicos o síndromes extra esofágicos, relacionados con ERGE, siendo las manifestaciones clínicas respiratorias más frecuentes: la tos crónica, el reflujo laringofaríngeo y los síntomas relacionados al asma, encontrando a la obesidad como uno de los factores de riesgo asociado con

la presentación grave. Existen herramientas diagnósticas para evaluar la relación de estos síntomas con la ERGE. ⁽⁸⁾

El diagnóstico actual para RGE y ERGE se basa en la mayoría de los casos en la sospecha con las manifestaciones clínicas sugestivas, sin embargo, en algunos casos, se requiere del uso de estudios complementarios para descartar diagnósticos diferenciales. ⁽¹⁾

Existen varios estudios para el diagnóstico de ERGE, cada uno con sus indicaciones precisas (Cuadro 3), se describen a continuación:

- **Serie esofagogastroduodenal:** es un estudio de radiología contrastada, en el que se utiliza medio de contraste hidrosoluble o de bario, siendo útil en el abordaje del RGE para la identificación de anomalías anatómicas en un paciente con sintomatología sugestiva de RGE (membranas, anillos, acalasia, fístulas traqueoesofágicas, malrotación, hipertrofia o estenosis pilórica). Tiene una sensibilidad de 29-86% y una especificidad de 21-83%, con un VPP de 80-82% ^(3, 4), pudiéndose detectar hasta en un 50% de los pacientes los eventos de reflujo. ⁽¹⁾

- **Endoscopia digestiva superior:** a través de la observación directa de la mucosa esofágica se puede sospechar de esofagitis por RGE, permitiendo la toma de biopsias de mucosa de esófago y estomago para su estudio histopatológico. ⁽⁹⁾ En algunos estudios se ha demostrado un valor predictivo negativo (VPN) de endoscopia negativa macroscópica e histológicamente, oscilando en un rango de 62 a 73%, con lo cual a pesar de ser un estudio muy sensible para el diagnóstico de ERGE, una endoscopia normal no descarta la posibilidad de ERGE. ⁽¹⁾

- **Gammagrama gastroesofágico:** estudio de medicina nuclear, el cual se realiza con alimentos o fórmula marcados con tecnecio-99, obteniendo distintas imágenes que son de utilidad para detectar eventos de reflujo y aspiración del contenido gástrico a la vía aérea, se puede evaluar el

volumen refluido y el tiempo de vaciamiento gástrico. Tiene una sensibilidad del 15-59% y una especificidad de 83-100%.⁽³⁾

- **pH metría de 24 horas:** conocida como la prueba de elección en el abordaje y diagnóstico de la RGE, es una técnica que mediante la monitorización del pH intraesofágico, permite valorar diferentes aspectos de la ERGE, midiendo el número de episodios de reflujo ácido; es considerada segura, sencilla y con un costo menor en comparación a la pH-IIM, con el inconveniente que no relaciona los episodios de reflujo con la intensidad de la ERGE, no mide el volumen refluido y el aclaramiento del bolo.⁽³⁾ La monitorización de este estudio suele ser ambulatorio.⁽⁵⁾ Se calcula que en el estudio de la ERGE posee una gran sensibilidad (entre 84 y el 96%) y especificidad (entre el 91 y el 98%). Se identificaron 7 estudios acerca de la valoración de pH metría para el diagnóstico de ERGE en niños, de los cuales en 3 no se identificó un punto de corte en los valores de positividad, así como su sensibilidad y especificidad. En otros 2 estudios se encontró una especificidad de 100%; en un estudio más reciente en el cual se relacionó con el índice de reflujo, determinado como pH <4 o >10% para niños menores de 1 año y 5% para niños mayores de 1 año, se encontró una sensibilidad y especificidad de 50 y 82% respectivamente.⁽¹⁾ La principal limitación de la técnica es que no permite detectar reflujos que no sean ácidos, lo que puede ser importante en los pacientes con síntomas atípicos o extraesofágicos de reflujo, o en los paciente que presentan síntomas a pesar del tratamiento con IBP. En la actualidad, parece que la realización de estudios combinados de pH/impedancia puede ser de mayor utilidad para la valoración de los pacientes con síntomas atípicos que no responden al tratamiento.

- **Monitorización de pH metría con Impedancia Intraluminal Multicanal de 24 horas (pH-IIM):** recientemente se ha establecido como el “gold standard” para el diagnóstico de ERGE, al tratarse de la técnica más precisa y sensible para medir todos los tipos de reflujo gastroesofágico, su

extensión proximal y la relación sintomática, independientemente de su pH y, permite además, la valoración del transporte del bolo sin riesgo de radiación. ⁽¹⁰⁾ Los principales usos clínicos son la evaluación de la ERGE con síntomas que no responden al tratamiento o manifestaciones extraesofágicas, pacientes con aclorhidria, con eructos frecuentes y rumiación.

Su sensibilidad y especificidad varían dependiendo de la población estudiada, con una sensibilidad tan alta del 76.1 al 100%, mientras que la especificidad va del 23 al 80%⁽¹¹⁾

Esta monitorización aplica también para el reflujo extra esofágico, el más frecuente es el reflujo laringofaríngeo, en donde se correlaciona el descenso del pH a < 4 en la orofaringe con los síntomas de RGE. ⁽¹²⁾ Cuanto existen síntomas atípicos y la endoscopía es negativa, si se realiza una pH metría sin tratamiento y el resultado es normal y con un índice de síntomas negativo, prácticamente puede descartarse el RGE en relación con los síntomas. En los pacientes con síntomas atípicos de ERGE, la pH-IIM parece obtener un mayor rendimiento que la pH metría convencional, con un incremento del 22% al 32% en estos casos, y del 30% en pacientes con tos crónica. En general, la pH-IIM ofrece un aumento del rendimiento algo superior al 20% sobre la pH metría convencional.

- **Manometría esofágica de alta resolución con impedancia:** es un estudio de motilidad que tiene como utilidad la valoración de los desórdenes de la motilidad esofágica, con la posibilidad de distinguir de síntomas que no tienen relación con reflujo de los que sí. ⁽⁴⁾ A través de éste estudio se puede identificar el sitio del esfínter esofágico inferior, que servirá de referencia posterior para la realización de monitorización de pH metría-impedancia, así mismo se considera como punto clave en la identificación de alteraciones en el EII, como lo son las relajaciones transitorias y el EII hipotenso como mecanismos predominantes de RGE en pacientes con síntomas sugestivos. ⁽¹⁾ La impedancia basal es de mucha utilidad para el

diagnóstico de ERGE, con un punto de corte de 1581.9 Ohms, tiene una sensibilidad de 86.2% y una especificidad de 88.5%, un valor predictivo positivo (VPP) de 89.3% y un valor predictivo negativo (VPN) de 85.2%. Éste estudio en asociación con la monitorización de pH-impedancia tiene la capacidad de correlacionar la presencia moderada de exposición esofágica al ácido. ⁽¹³⁾

Biomarcadores: pepsina de saliva y pepsina obtenida a través de lavado broncoalveolar no han demostrado utilidad para el diagnóstico de ERGE. ⁽⁴⁾

ESTUDIO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Serie esofagogastroduodenal ⁽³⁾	29 – 86 %	21 – 83 %
Endoscopia superior con toma de biopsias ⁽¹⁾	83 - 88 %	100 %
Gammagrama esofágico ⁽³⁾	15 - 59 %	83 – 100 %
pH metría de 24 horas	84-96%	91-98%
pH-impedancia de 24 horas ⁽¹¹⁾	76.1 – 100 %	23 – 80 %
Manometría esofágica de alta resolución ⁽²⁰⁾	86.2 %	88.5 %

Tabla 3. Comparación de sensibilidad y especificidad de distintos estudios para ERGE.

pH METRÍA INTRALUMINAL MULTICANAL CON IMPEDANCIA DE 24 HORAS

Considerado actualmente como el estudio “gold standard” para el diagnóstico de ERGE, es una herramienta muy sensible para su diagnóstico e identificación. La impedanciometría consiste en registrar los cambios de la resistencia al paso de una corriente de bajo voltaje entre dos electrodos, inducidos por la presencia de material intraluminal esofágico de conductancias diferentes. La impedanciometría combinada con la pH metría permite detectar la composición, la distribución y el aclaramiento del reflujo, diferenciando entre reflujo líquido (independientemente del pH ácido o no ácido), reflujo de gas y reflujo combinado de gas y líquido.

En la actualidad, se utiliza un catéter fino (≈ 2 mm de diámetro) con varios pares de electrodos de impedancia y electrodos de antimonio para pHmetría. Existen diferentes modelos de registradores comerciales, sin embargo, en general se trata de dispositivos pequeños y fáciles de llevar de forma ambulatoria. Se trata de unidades de grabación que se coloca en el cinturón o una bandolera que llevará el paciente durante el tiempo que dure el estudio ambulatorio. El registro de los datos suele realizarse con una frecuencia de muestreo variable dependiendo del equipo (generalmente, de un dato cada 4 segundos). El sistema grabador-registrador dispone de uno o más botones para permitir que los pacientes introduzcan los episodios (comidas, decúbito y síntomas), y contiene el generador que suministra la corriente alterna de 1 kHz a 2 kHz a los diferentes pares de electrodos. Una vez terminado el estudio, los datos se transfieren a un ordenador para su almacenamiento y posterior análisis con un software específico. ⁽¹⁰⁾ (Figuras 1 y 2).



Figura 1.



Figura 2.

Figura 1. Catéter de pH metría y distribución de los sensores de pH y canales de impedancia. Figura 2. Equipo de pH y software para interpretación de monitorización.

Las indicaciones de la pH metría con IIM son las siguientes ^(17, 18):

1. Pacientes con síntomas típicos que no responden al tratamiento.
2. Pacientes con síntomas atípicos (valoración de la relación entre síntomas y RGE, persistencia de síntomas tras el tratamiento).
3. En pacientes en quienes la sintomatología aparece sobre todo en el periodo postprandial o con la ingesta muy frecuente de alimentos, es decir, niños recién nacidos, lactantes, etc.
4. Con eructo frecuente o rumiación.
5. Con tos presuntamente relacionada con reflujo.
6. Con síntomas laringofaríngeos o respiratorios (microaspiración).
7. Con escasa o nula capacidad de producir ácido (gastritis atrófica o tras una gastrectomía).
8. Valoración antes de la cirugía antirreflujo o tratamientos endoscópicos.
9. Valoración tras la cirugía y persistencia de los síntomas.
10. Valoración de RGE tras actuación sobre el EEI (Dilatación/Cirugía de acalasia)
11. Evaluación de medidas terapéuticas de RGE (respuesta farmacológica, control en pacientes que precisan tratamientos continuos -esófago de Barrett-).

Las contraindicaciones de la pH metría con IIM son:

1. Casos presuntos o confirmados de obstrucción faríngea o esofágica.
2. Coagulopatía (pero no en pacientes con tratamiento anticoagulante dentro del rango terapéutico).
3. Enfermedades ampollosas del esófago.
4. Enfermedades cardíacas en las que el estímulo vagal se tolera mal.
5. Trastornos psiquiátricos o cognitivos que impiden la colaboración necesaria del paciente, situaciones en las que la escasa o nula cooperación del paciente no permite mantener la sonda de exploración durante todo el día (estados de agitación, enfermedades neurológicas, etc).

Antes del estudio el paciente y su familiar debe recibir instrucciones por escrito que reflejen en qué consiste el procedimiento, cuáles son sus indicaciones más importantes, la preparación y sus beneficios y riesgos (efectos adversos). Debe quedar bien indicada la suspensión del tratamiento para reflujo si se trata de un estudio basal. El paciente debe acudir con un periodo de ayuno de al menos 4-6 horas. Hay que insistir al paciente en que debe seguir una vida lo más ajustada posible a la de un día normal, sin evitar alimentos ni bebidas y, mucho menos, si alguno de ellos se ha relacionado con la presencia de síntomas. Se dan recomendaciones sobre el cuidado del equipo para evitar golpes o el arrancamiento de la sonda.

TÉCNICA

Se realiza la calibración del equipo con soluciones de pH 7, pH 1 o pH 4, según las indicaciones del fabricante. La calibración de los electrodos de impedancia está integrada en el proceso de calibración, posteriormente y una vez que se le ha explicado al paciente en qué consiste la prueba, se procede a la intubación a través de un orificio nasal. La introducción se realiza con el paciente sentado aunque, dependiendo de las circunstancias, se puede efectuar en decúbito dorsal. El uso de anestésico local es opcional. La sonda, conectada al registrador, se introduce hasta la cavidad gástrica para comprobar la lectura de pH ácido en los pacientes sin tratamiento antisecretor. El consenso actual de la ESPGHAN considera que en los niños, el extremo distal del catéter quede colocado a la altura del segundo cuerpo vertebral torácico; en niños puede usarse la fórmula de Strobel ($0.25 \times \text{longitud en cm} + 5$) en menores de un año, sin ser exacta en niños grandes al sobreestimar la longitud esofágica. Se ha estimado que la colocación del pH distal deberá estimarse a 1.5 cm (bebés), 3 cm (<10 años) ó 5 cm (>10 años) arriba del EEI si se coloca endoscópicamente; de cualquier modo, la confirmación por rayos X es esencial. Cuando sea posible, la manometría esofágica puede usarse para medir la distancia al EEI. Una vez en posición, la sonda se fija a la nariz con esparadrapo y se conecta al registrador. A

continuación, se inicia el registro pulsando el botón correspondiente. Se aconseja emplear una hoja-diario en la que se puedan anotar los sucesos que se presenten durante la prueba. (Figuras 3 y 4) ⁽¹⁷⁾



Figura 3. Estudio de pH metría e impedancia de 24 horas en un lactante menor. Figura 4. Colocación de catéter de pH-IIM en paciente escolar.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Los equipos de impedancia-pH metría disponen de un software específico para el análisis de los datos registrados. El programa realiza un análisis automático, tanto de la pH metría como de la impedanciometría, con un algoritmo que establece como inicio de un episodio de reflujo líquido el descenso >50% del valor de impedancia en el canal distal con carácter retrógrado al menos en dos segmentos, con más de 3 s de duración, y el fin del episodio cuando se recupera el valor de la impedancia por encima del 50% referido. El software establece la relación de los episodios de reflujo en la impedanciometría con el valor del pH de los mismos para clasificarlos como episodios de reflujo ácido, débilmente ácidos o no ácidos, así como episodios de reflujo líquido, de gas o mixtos.

Se establecerá la relación sintomática siendo necesaria la realización de pruebas de asociación de síntomas ⁽¹⁴⁾ (Probabilidad de asociación de síntomas - PAS-, Índice de Sensibilidad de Síntomas -ISS- e Índice de síntomas -IS-) que en

conjunto con la medición de los eventos de reflujo contribuyen a una mejor precisión diagnóstica para relacionar los síntomas típicos y atípicos. ⁽¹⁵⁾

TERMINOLOGÍA

- Definición de ERGE por pH-IIM: ⁽¹⁶⁾ Caída retrógrada en la impedancia esofágica en al menos 50% de la línea de base en ≥ 2 canales de impedancia y con duración >3 s.
- Reflujo de gas: incremento rápido y simultáneo en la impedancia mayor a 3000 Ohms en por lo menos dos sensores esofágicos distales sin una deglución acompañante.
- Reflujo ácido: caída de pH <4.0 , detectado en al menos 4 segundos, o si el pH <4.0 disminuye al menos 1 unidad de pH sostenida por más de 4 segundos.
- Reflujo débilmente ácido: caída de pH al menos 1 unidad de pH sostenida por más de 4 segundos con un pH basal quedando entre 4 y 7.
- Reflujo débilmente alcalino: pH no desciende de 7.0 o incrementa por encima de 7.0.

PARÁMETROS DE INTERPRETACIÓN

Una de las grandes limitaciones al momento de la interpretación de pH-MII en niños, es que no existen valores de normalidad establecidos para los diferentes grupos de edad; esto debido a la naturaleza invasiva del estudio para realizarse en niños sanos. ⁽¹⁶⁾

Dentro de la población pediátrica se ha tratado de integrar rangos de normalidad en los estudios de monitorización de pH-IIM de 24 horas, por lo que existen autores como Vandenplas y Sacre, Johnson, DeMester, Cucchiara, Gil-Vernet y Boix-Ochoa, que han aportado datos numéricos, medias y desviaciones estándar ⁽¹⁷⁾, sin embargo, para determinar los valores de normalidad se considera

el percentil 95 como límite superior de normalidad, ya que los datos obtenidos de la monitorización de pH en personas sanas, no siguen una distribución normal.

Los valores de normalidad publicados difieren entre sí debido sobre todo a la edad media del grupo control, los algoritmos utilizados para calcular los parámetros de medida y el método usado para determinar el límite superior de la normalidad.

El Índice de Reflujo (IR) se define como el porcentaje del tiempo total en el que el pH esofágico permanece <4, refleja la exposición acumulada del esófago al ácido, con una sensibilidad y especificidad mayor al 94% (NASPGHAN). Para el reflujo fisiológico es < 11.7% en menores de 1 año y < 5.4% en mayores de un año.

La guía Británica de motilidad reporta que hasta 100 episodios de reflujo en menores de un año con una exposición ácida esofágica del 10% es normal, así como hasta 70 episodios en niños mayores de un año con un tiempo de exposición menor al 3%. Mayor al 7% es anormal, mientras que valores entre 3 y 7% son indeterminados.

Se define un estudio anormal de pH metría si el INDICE DE REFLUJO (IR) – porcentaje de tiempo de la región intraesofágica distal con pH menor a 4 (mayor o igual al 5% en niños de mayores de un año y del 10% o más en menores de un año de edad).- Se puede subdividir en:

- Leve <10%
- Moderado 10-20%
- Severo >20%⁽¹⁶⁾

Se define como un estudio anormal de impedancia por el número de episodios de reflujo y/o asociación con síntomas.

El protocolo de estudio más amplio en población pediátrica, es el descrito por el grupo de impedancia pediátrica Alemán, los cuales realizaron una serie de monitorización de 700 pH-MII en niños de 3 semanas a 16 años de edad, en

donde definieron el índice de reflujo (IR) como un número elevado de episodios de reflujo líquido se define como más de 70 episodios en 24 horas en niños mayores de un año de edad y más de 100 episodios en menores de un año. ⁽¹⁶⁾

Para establecer la asociación de síntomas se calculan los siguientes parámetros: ⁽¹⁶⁾

- **Índice de síntomas (IS):** establece la relación entre síntomas y reflujo, definido como el porcentaje de episodios sintomáticos relacionados con reflujo gastroesofágico. Para calcularlo:

$$\text{SI} = \frac{\text{número de episodios de reflujo asociados a síntomas}}{\text{número total de síntomas}} \times 100$$

El punto de corte que se considera positivo es a partir del 50%.

- **Índice de sensibilidad de síntomas (ISS):** se define como el porcentaje de síntomas asociados a reflujo con respecto al total de episodios de reflujo. Para calcularlo:

$$\text{ISS} = \frac{\text{número de síntomas asociados a episodios de reflujo}}{\text{número total de episodios de reflujo}} \times 100$$

Se considera positivo un valor igual o mayor al 10%.

- **Probabilidad de asociación de síntomas (PAS):** Probabilidad estadística que los eventos de reflujo y los síntomas son relacionados. Se calcula dividiendo el estudio de 24 horas en intervalos de 2 minutos, en cada intervalo se determina si hay episodios de reflujo y síntomas, y con estos datos se genera una tabla de contingencia 2X2 con el número de intervalos con y sin episodios de reflujo y con aquellos que presentan o no presentan síntomas. Es considerado el método más apropiado para caracterizar la asociación de síntomas y RGE ya que es el menos afectado por el número de síntomas y/o el número de episodios de reflujo. Mediante la prueba

exacta de Fisher, se calcula la probabilidad de que la asociación se deba al azar. Para calcular la PAS:

$$\underline{PAS=(1-P) \times 100}$$

Se considera positivos los valores >95%, indicando que la relación síntoma-RGE no es debida al azar. ⁽¹⁶⁾

La asociación de síntomas y episodios de reflujo tiene como objetivo determinar si los síntomas que presenta el paciente están relacionados con RGE. En el análisis de la relación entre síntomas y reflujo, el periodo “ventana” de 2 minutos antes del inicio de los síntomas es el que se considera más apropiado.

TOS CRÓNICA

Definida como la tos que tiene una duración mayor de 4 semanas y que obliga al pediatra a estudiar sus posibles causas; se ha comprobado que es una de las manifestaciones clínicas extraesofágicas del ERGE en la población adulta. ⁽¹⁴⁾

La tos es un síntoma muy común en la infancia, cuando se define como crónica, existen múltiples diagnósticos diferenciales a considerar como etiología. La Asociación Británica de Tórax y Enfermedades Respiratorias, clasifica la tos crónica en dos grupos:

1. Crónica aislada: tos no específica en un niño aparentemente sano.
2. Niños con tos crónica en la cual existe una condición pulmonar subyacente.

A partir de éstos se puede esclarecer la etiología de la tos; las causas más frecuentes se encuentran en la tabla 4. ⁽¹⁹⁾

NIÑOS APARENTEMENTE SANOS	NIÑOS CON CONDICIÓN PULMONAR SUBYACENTE
Bronquitis viral recurrente	Fibrosis quística
Tos post infecciosa	Inmunodeficiencias
Asma	Aspiración pulmonar recurrente
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Cuerpo extraño retenido
Tos psicógena	Bronquitis crónica
	Tuberculosis
	Fístula traqueosofágica
	Traqueomalacia
	Deficiencia de alfa 1 antitripsina
	Discinesia ciliar

Tabla 4. Diagnósticos diferenciales de tos crónica en niños.

En los niños, la asociación de la tos crónica relacionada al ERGE en muchas ocasiones puede ser un reto para el diagnóstico, ya que la mayoría no presentan síntomas atípicos. Sin embargo, si por un estudio de pH metría e impedancia se documenta que la tos ocurre dentro de los 2 minutos del evento de reflujo se considera como asociación. ⁽²⁰⁾

Existen múltiples mecanismos que explican la fisiopatología de la tos crónica, uno de ellos es la microaspiración. En pacientes diagnosticados con ERGE con clínica y estudios de gabinete se ha demostrado que tienen un índice de lipófagos elevados y un lavado broncoalveolar positivo, en comparación con pacientes sanos, sugiriendo el rol importante de la microaspiración de contenido gástrico de forma continua a la vía aérea como etiología de la tos. ⁽²¹⁾

Un estudio realizado por Smith et al, en el cual se buscaba la secuencia de la patogénesis se encontró que el 33% de los pacientes que tuvieron tos asociada a reflujo presentaron una secuencia de tos-reflujo-tos y de ésta forma, se sugiere que es un ciclo que se perpetúa. ⁽²⁰⁾

ASOCIACIÓN DE LA TOS CRÓNICA Y EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

La asociación entre tos y los eventos de reflujo es compleja, sin embargo existe un síndrome llamado “Síndrome reflujo-tos”; Un estudio realizado en la población adulta en Amsterdam, por la Universidad de Leuven de Bélgica en

donde se identifica el número de eventos de reflujo medidos por pH-impedancia y los accesos de tos, con pruebas de asociación de síntomas, en la cual se establece un tiempo de ventana entre 2 a 5 min, siendo la más adecuada 2 minutos para considerarse positiva, se demuestra una asociación de ERGE y tos hasta en un 63% de los pacientes estudiados, y se explica como principal mecanismo etiológico de la tos el reflejo esofagobronquial. ⁽²²⁾

Un estudio realizado en Croacia, en el Hospital Pediátrico de Zagreb, buscó la asociación entre tos crónica inexplicable y ERGE, se descartaron las patologías que pueden ocasionar tos de forma directa y se realizó la monitorización de 24 horas con pH-impedancia multicanal, encontrando en el universo de estudio un 32% de síntomas gastrointestinales, 14 episodios de reflujo ácido y una media de accesos de tos de 13, de éstos el 87% de todos los episodios de tos durante la monitorización fueron en relación a reflujo, 9% asociado a reflujo ácido y 60% con ácido débil. Los hallazgos se encontraron en pacientes pediátricos de todas las edades, sin embargo la asociación reflujo-tos es más frecuente en niños pequeños; concluyendo que la utilización de la monitorización de pH-impedancia multicanal intraluminal debe ser usada para el diagnóstico de tos crónica inexplicable cuando no puede ser detectada de forma aislada solamente con pHmetría de 24 horas. ⁽²³⁾

Un estudio realizado en 28 pacientes adultos con tos crónica en el Hospital Universitario de Gasthuisberg en el Reino Unido, se realizó monitorización de 24 horas con pHmetría e impedancia, se encontró que el 69.4% de los accesos de tos fueron independientes de reflujo, mientras que el 30.6% ocurrió dentro de los 2 minutos de ventana para reflujo, 49% de éstos episodios fueron precedidos por reflujo y la otra mitad seguido de reflujo, de los 98% episodios de tos asociados a reflujo, el 65% fue ácido, 29% débilmente ácido y 6% débilmente alcalino. Se identificó una media de tiempo de inicio del episodio de reflujo y tos de 40 segundos. Dentro de éste estudio el índice de probabilidad de síntomas (SAP) parece ser el método más apropiado para identificar la asociación de reflujo con los síntomas. ⁽²⁴⁾

Rosen et al y Blondeau et al en el año 2011 buscaron la asociación objetiva entre la tos crónica y ERGE, utilizando la monitorización con pH-impedancia multicanal intraluminal, encontrando como un hallazgo importante el mejor reconocimiento de los episodios de tos, que puede cambiar los diagnósticos hasta en 15 a 20% de los pacientes. ⁽²⁵⁾

El estudio realizado por Herregods et al en el año 2010 a 2015 en el Centro Médico Académico a cargo de la universidad de Leuven en Bélgica y el Servicio de Salud Nacional (NHS) en Londres, utilizó la monitorización ambulatoria con pHmetría e impedancia de 24 horas, con suspensión previa de 7 días del uso de medicamentos inhibidores de bomba de protones, en búsqueda de asociación de síntomas típicos de reflujo. En 192 pacientes se identificaron 6442 episodios de accesos de tos, de los cuales solamente el 59% fue identificado por los pacientes. De los accesos de tos, 1413 (21.9%) ocurrieron dentro del periodo de ventana de 2 minutos del episodio de reflujo, del total, el 67.6% fue en asociación a reflujo ácido y el 32.3% con reflujo débilmente ácido. En 49 pacientes (25.5%) se obtuvo una probabilidad de asociación de síntomas, 6 con índice de síntomas positivo. Con estos resultados se concluyó que sólo una cuarta parte de los pacientes con tos crónica inexplicable, tiene tos inducida por reflujo, y dando a conocer que la mayoría de los pacientes de éste tipo no se beneficiarían con terapia antirreflujo. ⁽²⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El reflujo gastroesofágico es una entidad muy frecuente en la población pediátrica, con una prevalencia en México de hasta el 50% en lactantes menores de 3 meses, 67% después de los 4 meses y de 5% entre los 10 y 12 meses ⁽⁷⁾, la mayoría de las ocasiones relacionado con la inmadurez fisiológica del tracto gastrointestinal, que mejora con el crecimiento y desarrollo de los niños, generalmente no presenta complicaciones clínicas, que cuando suceden podemos hablar de enfermedad por reflujo gastroesofágico, obligando a realizar un abordaje diagnóstico en búsqueda de la etiología para poder brindar un tratamiento oportuno.

La tos crónica es un síntoma extra esofágico frecuente de la ERGE, ocasionado por la microaspiración del contenido gástrico hacia la vía aérea y por su estimulación refleja por el reflujo gastroesofágico. La tos crónica ocasionada por ERGE no identificado ni tratado, puede ocasionar y perpetuar un daño pulmonar, que tiene como consecuencia la alteración en la calidad de vida de los pacientes así como el uso excesivo de medicamentos, hospitalizaciones prolongadas y deterioro en la calidad de vida.

Para establecer el diagnóstico de la entidad reflujo gastroesofágico-tos crónica es necesaria la sospecha clínica de la ERGE y al tratarse de un síntoma atípico, debe apoyarse en un estudio objetivo que demuestre la asociación de los eventos de reflujo y la tos, siendo la pH-impedancia intraluminal multicanal el método de elección. Existe evidencia científica realizada en la población adulta acerca de ésta asociación, sin embargo en la población pediátrica es poca la información.

Al realizar búsquedas intencionadas, se confirma que en México no se han realizado estudios en la población pediátrica en búsqueda de la asociación reflujo gastroesofágico y tos crónica.

Encontramos factible la realización del presente estudio, con la finalidad de encontrar la asociación de tos crónica y síntomas de reflujo gastroesofágico medido de forma objetiva a través de un estudio de monitorización de 24 horas con pH metría-impedancia multicanal.

JUSTIFICACIÓN

El reflujo gastroesofágico puede presentarse a cualquier edad, siendo más frecuente en la población pediátrica, ⁽²⁾ con una amplia variedad de síntomas dependiendo de la edad. Dentro de los más frecuentes se encuentra la regurgitación, vómito y pirosis principalmente; constituyendo hasta un 50% de las enfermedades evaluadas por el pediatra en la consulta externa, en algunas ocasiones es un cuadro desafiante cuando el síntoma predominante es de tipo atípico. La tos crónica es un síntoma extra esofágico frecuente asociado a la presencia de ERGE, por lo que al comprobarse esta asociación, se puede brindar un tratamiento oportuno y evitar tratamientos innecesarios, así como las complicaciones mediatas y tardías, como la alteración en la calidad de vida, los cambios estructurales del parénquima pulmonar asociado a microaspiración, el dolor abdominal asociado a los accesos de tos, la laringitis crónica, la lesión ósea de la parrilla costal, entre otras.

El servicio de Gastroenterología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social, al ser un centro de referencia nacional, cuenta con una gran cantidad de pacientes referidos de otros niveles de atención médica con el diagnóstico de ERGE teniendo como síntoma principal la tos crónica, generalmente con antecedente de haber recibido múltiples tratamientos médicos por otros diagnósticos.

En esta unidad se cuenta con los instrumentos y equipos necesarios para la medición objetiva de la ERGE y su asociación con síntomas extraesofágicos, por lo que es factible su realización, ya que no representará mayores gastos económicos.

Por lo anteriormente señalado, surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre tos crónica y enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-IIM de 24 horas de acuerdo al índice de síntomas y/o al parámetro probabilidad de asociación de síntomas?

HIPÓTESIS

Existirá una asociación entre tos crónica y enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-IIM de 24 horas de acuerdo al IS y/o PAS en más del 30% de los pacientes tomando en cuenta que no existen datos en niños pero en la población de adultos esta frecuencia de asociación representa un punto intermedio y de valor clínico considerado por los investigadores.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Identificar la asociación entre tos crónica y enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-IIM de 24 horas de acuerdo al índice de síntomas y/o a la probabilidad de asociación de síntomas.

Objetivos específicos:

- Describir los síntomas respiratorios asociados a reflujo gastroesofágico.
- Describir por grupos la presencia de ERGE en pacientes con neumopatía crónica secundaria a causas definidas (fibrosis quística, displasia broncopulmonar, etc.).
- Describir las complicaciones respiratorias en niños con tos crónica asociada a reflujo gastroesofágico.
- Describir los parámetros (distintos al Índice de Síntomas y la Probabilidad de Asociación de Síntomas) de la pH metría con IIM de 24 horas en los pacientes con tos crónica.

METODOLOGÍA

Lugar donde se desarrollará:

Servicio de Gastroenterología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI "Dr. Silvestre Frenk Freund".

Periodo:

01 de agosto de 2018 al 31 de mayo de 2021.

Diseño del estudio:

Diseño de estudio: No experimental.

Tipo de estudio: Observacional, Transversal, Retrospectivo, Analítico.

Universo de estudio:

Pacientes pediátricos menores de 18 años referidos al servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica con diagnóstico de tos crónica.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años de edad derechohabientes al IMSS.
- Pacientes que recibieron atención médica en el periodo de 01 de agosto del 2018 al 31 de mayo del 2021.
- Género indistinto.
- Pacientes con tos crónica (definida por tiempo de evolución mayor a 4 semanas) con sospecha de asociación a reflujo gastroesofágico, referidos por el servicio de Neumología Pediátrica.
- Pacientes a quienes se les realizó estudio de pH-IIM de 24 horas.

Criterios de exclusión

- Pacientes en quienes se verifique que se encontraban tomando tratamiento farmacológico para ERGE (anti ácidos, inhibidor de bomba de protones) cuando se les realizó el estudio de pH-IIM de 24 horas.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuenten con expediente clínico y/o variables de estudio completas.
- Pacientes a quienes no se realizó de forma adecuada o no cumplió con las horas estimadas de la monitorización de pH con impedancia de 24 horas.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra se calculó utilizando el programa Epi-info versión 5.5.5 para celular considerando la fórmula de diferencia de proporciones. Se tomó en cuenta un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y una diferencia de proporciones del 30% tomando en cuenta que no hay referencias en la población pediátrica pero que, consideramos es una diferencia clínicamente significativa. Resultando un tamaño de muestra de 80 pacientes. No obstante, la asociación podría ser incluso mayor al 30%. Por lo que, se requeriría en ese caso de un tamaño de muestra menor. P. ej. Para una asociación del 40% el tamaño de muestra requerido son 50 pacientes, etcétera.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN		UNIDADES DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Periodo de tiempo entre el nacimiento y la fecha de estudio	De Razón	Cuantitativa Continua	Años y meses cumplidos
Sexo	Condición orgánica que distingue a un hombre de una mujer en los seres humanos	Género que se especifique en el expediente clínico de los pacientes incluidos en el presente estudio.	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Masculino/Femenino
Enfermedad por Reflujo gastroesofágico	Paso del contenido gástrico hacia el esófago, con o sin regurgitación y con o sin vómito, que ocasiona síntomas de alarma y/o complicaciones.	Paso del contenido gástrico hacia al esófago, con o sin regurgitación y con o sin vómito, que ocasiona síntomas de alarma y/o complicaciones y el cual es demostrado a través de estudio de pH-IIM de 24 horas.	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Si No
Tos crónica	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones, producida por la irritación de las vías respiratorias con una duración mínima de 4 semanas.	Cuadro clínico con una duración mínima de 4 semanas de evolución previo a la valoración médica en el Servicio de Gastroenterología del HP CMN SXXI.	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Si No
Monitorización de pH-impedancia esofágica de 24 horas.	Estudio para determinar el paso del contenido gástrico hacia el esófago, las características de su flujo, el análisis de variabilidad de la conductancia eléctrica y las características del bolo. Mide tiempo de exposición y si existe relación con los síntomas referidos	Estudio con alta sensibilidad y especificidad para evaluar la presencia de reflujo gastroesofágico, los tipos de reflujo y la asociación del mismo con síntomas, por medio de distintas fórmulas,	Nominal	Cualitativa Politómica	1. Existe reflujo gastroesofágico ácido patológico. 2. No existe reflujo gastroesofágico ácido patológico. 3. Exposición normal al reflujo no ácido. 4. Exposición elevada al reflujo no ácido. 5. Existe asociación de los síntomas con el reflujo. 6. No existe asociación de los síntomas con el reflujo.
Índice de reflujo o Tiempo de Exposición al ácido	% de tiempo en el que el pH desciende <4.0 en un estudio de pH metría con IIM.	Según las guías Británicas de Motilidad es el % de tiempo en el que el pH desciende <4, indicativo de exposición a reflujo ácido patológico: >7% positivo para mayores de 1 año. >10% positivo para menores de un año.	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
Índice de síntomas	Parámetro que ayuda a establecer la relación entre síntomas y reflujo, definido como el porcentaje de reflujo gastroesofágico asociado a síntomas.	En un estudio de pH metría con IIM es definido como el porcentaje de episodios sintomáticos relacionados con reflujo gastroesofágico. Para calcularlo: <u>SI= número de episodios de reflujo asociados a síntomas/número total de síntomas X100</u> <i>Se considera positivo es a partir del 50%.</i>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo

Índice de sensibilidad de síntomas	Parámetro que ayuda a establecer la relación entre síntomas y reflujo, definido como el porcentaje de síntomas asociados a eventos de reflujo gastroesofágico	Se define como el porcentaje de síntomas asociados a reflujo con respecto al total de episodios de reflujo. Para calcularlo: <u>$ISS = \frac{\text{número de síntomas asociados a episodios de reflujo}}{\text{número total de episodios de reflujo}} \times 100$</u>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
		<i>Se considera positivo un valor igual o mayor al 10%.</i>			
Probabilidad de asociación de síntomas	Parámetro que ayuda a establecer la relación entre síntomas y reflujo. Definido como la probabilidad estadística que los eventos de reflujo y los síntomas son relacionados.	Es considerado el método más apropiado para caracterizar la asociación de síntomas y RGE ya que es el menos afectado por el número de síntomas y/o el número de episodios de reflujo. Mediante la prueba exacta de Fisher, se calcula la probabilidad de que la asociación se deba al azar. Para calcular la PAS: <u>$PAS = (1-P) \times 100$</u>	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo
		<i>Se considera positivos los valores >95%, indicando que la relación síntoma-RGE no es debida al azar.</i>			
Asociación entre tos crónica y ERGE	Presencia de síntomas de reflujo en el cual se considera que existe asociación si la tos ocurrió en los dos minutos posteriores al evento de reflujo.	Para definir la asociación entre tos crónica y ERGE, se tomarán los siguientes parámetros medidos a través de pH-IIM de 24 horas: •Índice de síntomas(IS): Positivo a partir del 50%. y/o •Probabilidad de asociación de síntomas (PAS): Positivos los valores > 95%.	Nominal	Cualitativa Dicotómica	Positivo Negativo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el paquete estadístico SPSS 25.0 para el procesamiento de los datos para realizar un análisis estadístico descriptivo.

El análisis descriptivo consistió en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas nominales u ordinales. Para las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central (media, mediana, rango).

Para todos los cálculos se fijó un índice de confianza del 95% con sus respectivos intervalos de confianza.

Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Se realizó una prueba de diferencia de proporciones.

Se utilizaron tablas y gráficos para presentar la información.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se identificaron los expedientes clínicos de aquellos pacientes referidos al servicio de Gastroenterología Pediátrica por parte de Neumología Pediátrica con el diagnóstico de tos crónica con sospecha de asociación con Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. Se seleccionaron aquellos a los que se les realizó el estudio de pH-IIM de 24 horas con las fechas comprendidas del 01 de agosto de 2018 al 31 de mayo de 2021; una vez conseguidas las autorizaciones del protocolo de investigación, se procedió al llenado de hoja de captura de datos que incluyó en términos generales las variables del protocolo, como los resultados del estudio de pH-IIM, el número de identificación, sexo, edad, etc.

La forma en general con la que se realizaron los estudios de pH-IIM es la siguiente (previamente detallada en el marco teórico):

Se citó al paciente con un mínimo de ayuno de 4-6 horas, dependiendo de su edad. Es requisito que suspendan los fármacos inhibidores de la bomba de protones y otros antiácidos por un mínimo de 7 días previos a la realización del estudio. Se explica de forma detallada a los padres, el objetivo del estudio y se aclaran las dudas, quienes proceden a firmar un consentimiento informado diseñado específicamente para la pH-IIM.

A los niños menores de 6 años, se coloca a través de alguna narina el catéter de pH metría previamente lubricado con gel, el cuál termina en el tercio distal del esófago a una altura dependiente de la edad y talla del paciente, con confirmación radiológica de su ubicación. En los niños más pequeños, se puede realizar bajo anestesia general, después de realizar videoendoscopia diagnóstica, verificando su posición bajo visión directa o confirmación radiológica. Se fija el catéter en el dorso de la nariz con esparadrapo y se activa el registrador portátil con el equipo Digitrapper®. Los pacientes menores de 6 años o que presentan alguna discapacidad motora y/o intelectual, se hospitalizan para concluir las 24 horas del estudio, sin embargo, los pacientes mayores y cooperadores, se egresan a domicilio y regresarán al hospital al término del registro. En su domicilio o en el hospital, se indica que realicen actividades y comidas habituales, con la excepción de bañarse o hacer actividades físicas que puedan dañar el equipo.

A los padres o tutores se les hace la entrega de un formato de registro de los eventos que presente el paciente durante las 24 horas que dura su estudio, en él se considerarán las horas de presentación de eventos como: la ingesta de alimentos (desayuno, comida, cena y colaciones), la variación en la posición (decúbito supino, de pie y sentado), los síntomas (dolor torácico, pirosis, eructos, tos, otros), tomando en consideración la hora de inicio y término de los mismos de acuerdo al reloj del registrador portátil. Este formato se llena manualmente por el adulto al cuidado del paciente, para evitar el daño mecánico del equipo.

Al concluir el estudio, se retira el equipo y se descarga la información en la computadora del servicio que cuenta con el Software específico para pH-IIM Digitrapper®, en donde se descarga la información del registrador portátil y de

forma manual por el médico responsable, los datos proporcionados por los cuidadores del paciente, con lo cual se obtienen los resultados del estudio con un análisis automático del programa.

Para definir la asociación entre tos crónica y ERGE, se tomarán en cuenta los siguientes resultados del informe de la pH-IIM de 24 horas:

- Índice de síntomas(IS)
 - Positivo a partir del 50%.

y/o

- Probabilidad de asociación de síntomas (PAS)
 - Positivos los valores > 95%.

Los cuales consideran que existe asociación si la tos ocurrió en los dos minutos posteriores al evento de reflujo.¹⁵

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio está de acuerdo con los procedimientos de investigación médica según la declaración de Helsinki, publicada por primera vez por la Asociación Médica Mundial en 1964, la cual se considera como primera norma internacional para la investigación biomédica. En su última modificación en 2001, afirma que la investigación médica sólo se justifica si existen posibilidades razonables de que la población sobre la que la investigación se realiza, podrá beneficiarse de los resultados de la investigación. Por lo anterior, en esta investigación se cuidó por la integridad y bienestar de los participantes, de manera que al obtener los resultados no se vean afectados de manera psicoafectiva, la recolección de resultados se realizará de forma anónima y confidencial.

De acuerdo con la ley general de salud en materia de investigación, en el artículo 17, según la clasificación de riesgo, por tratarse de una investigación donde la información se obtuvo de expedientes clínicos, se clasificó como *sin riesgo*.

El presente estudio se realizó bajo los siguientes valores bioéticos:

Confidencialidad, al no manejar nombre y solo números de expedientes con un fin estadístico y de investigación, sin repercutir en el estado de salud de los pacientes.

Beneficencia: Puesto que el objetivo fue el conocimiento de la identificación de los factores de riesgo, manifestaciones clínicas gastrointestinales y extra esofágicas, influyen en la toma de decisiones, incluyendo un diagnóstico y tratamiento oportuno que modificarán la evolución clínica del paciente con el fin de evitar complicaciones.

Los datos personales y los resultados del estudio de la monitorización de pH-IIM de 24 horas, obtenidos de los participantes de este estudio quedaron archivados en una carpeta individual electrónica, la cual está identificada por números de folio, toda la información será resguardada a cargo de la Dra. Zuhy

Arlette Monroy Teniza, médico adscrito al Departamento de Gastroenterología Pediátrica, por un lapso máximo de 2 años, el cual concluye el 31 de mayo de 2023, con la finalidad de poder utilizarlos para futuros estudios.

RESULTADOS

El presente protocolo de investigación se realizó en 50 pacientes con edad de 0 a 17 años, adscritos al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que acudieron a la consulta externa del servicio de Gastroenterología Pediátrica, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Se incluyeron un total de 50 niños de 0 a 17 años de edad, de los cuales 31 fueron masculinos, correspondiente al 62% y 19 eran femeninos, correspondiente al 38%. (Gráfico 1).

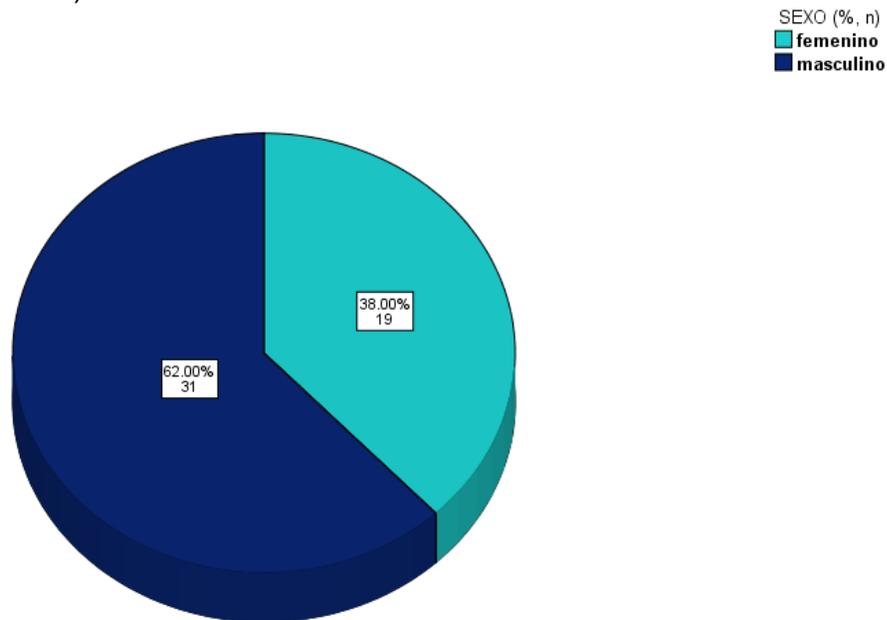


Gráfico 1. Distribución por sexo de niños con diagnóstico de ERGE y tos crónica.

La distribución por grupos de edad se realizó en 5 grupos, quedando de la siguiente manera: menores de 1 año (4%), 1 a 4 años (34%), 5 a 9 años (32%), 10 a 14 años (24%), igual o más de 15 años (6%). (Gráfico 2).

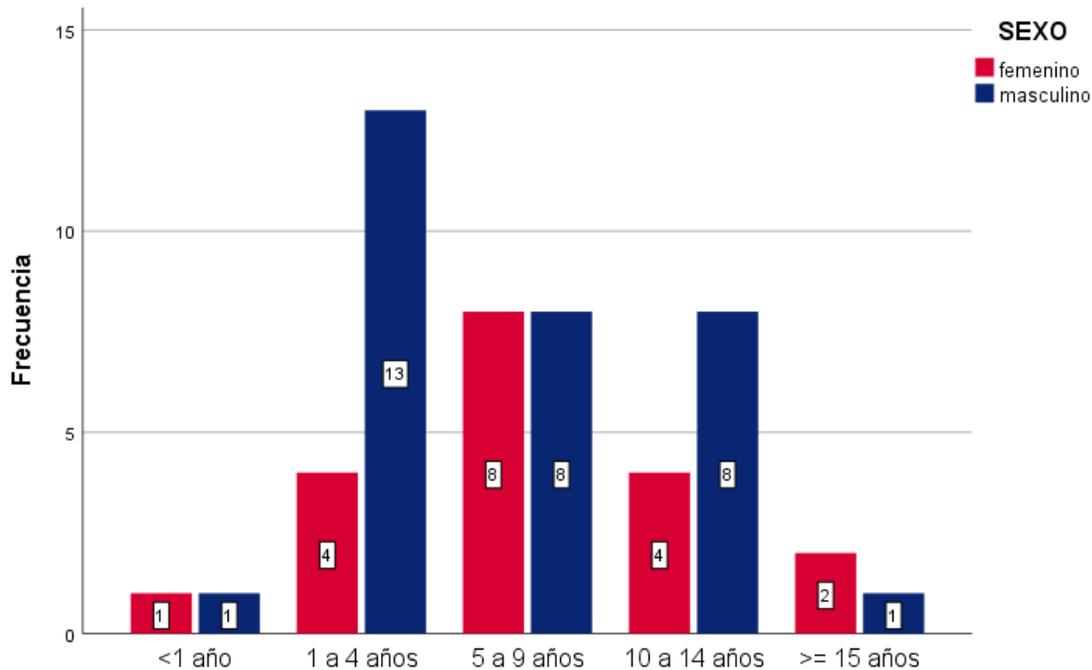


Gráfico 2. Distribución por grupo de edad y sexo.

CARACTERÍSTICAS DE LA MONITORIZACIÓN DE pH-IIM DE 24 HORAS

REFLUJO ÁCIDO

El número de eventos de reflujo ácido identificados por pH metría durante todo el estudio en la población estudiada obtuvo una mediana de 26 eventos, con un rango intercuantil de 55.75.

En la categoría de división por grupos de edad se obtuvo una mediana de eventos de reflujo ácido con la siguiente distribución (Tabla 5):

EDAD	n (%)	MIN	MAX	MEDIANA	P25	P75	RIC
< 1 año	2 (4)	30	43	36.5	30	43	13
1 a 4 años	17 (34)	0	247	17	9	66	57
5 a 9 años	16 (32)	0	124	22.5	7.5	45	37.5
10 a 14 años	12 (24)	0	142	32	11	64.5	53.5
>= 15 años	3 (6)	0	134	9	0	134	134
Total	50 (100)	0	247	26	9	64	55

Tabla 5. Mediana de eventos de reflujo ácido por grupo de edad. Min: mínimo. Max: máximo. RIC: rango intercuantil.

Del total de pacientes se realizó la frecuencia del Índice de Reflujo (IR) o Tiempo de Exposición al Acido (TEA), con sus proporciones de diferencia, clasificadas por grupos de edades, en donde el Índice de Reflujo según la Guía Británica de Motilidad, se definió como reflujo ácido patológico (IR >7% mayores de 1 año y >10% en niños menores de 1 año), resultando en un 12% de pacientes positivos, y distribuidos de la siguiente forma: (Tabla 6.)

EDAD	n	MÍN	MÁX	MED	RIC	NEG (%)	POS (%)
< 1 año	2	0.9	2.1	1.5	1.2	1 (50)	1 (50)
1 a 4 años	17	0	17.8	1.1	6.1	14 (82.3)	3 (17.6)
5 a 9 años	16	0	10.2	1.4	3.98	14 (87.5)	2 (12.5)
10 a 14 años	12	0	4.7	0.5	1.67	12 (100)	0 (0)
>= 15 años	3	0	4.5	0.2	4.3	3 (100)	0 (0)
Total	50						

Tabla 6. Distribución de la mediana de reflujo ácido patológico por grupo de edad. n: número de pacientes. Mín: mínimo, Máx: máximo. Neg: negativo. Pos: positivo.

Los resultados del análisis a través de pruebas no paramétricas entre grupos señalan que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas del número de eventos de reflujo ácido por sexo, con una p 0.244.

El análisis del número de eventos por grupo de edad, señala que no existe diferencia estadísticamente significativa, p 0.562. (Gráfico 3.)

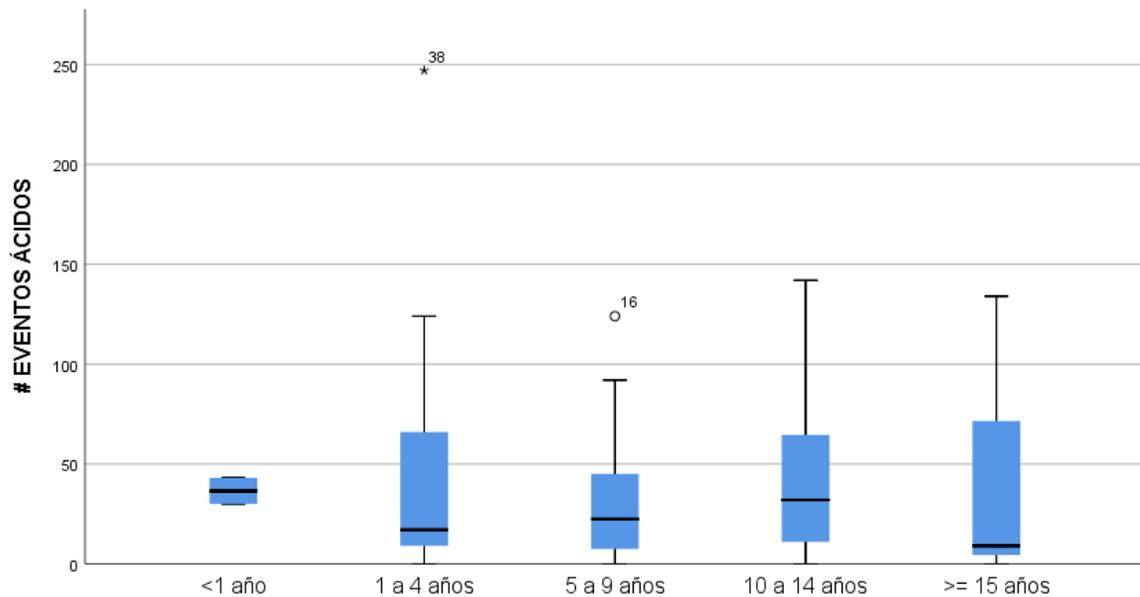


Gráfico 3. Distribución de mediana de número de eventos de reflujo ácido por grupo de edad.

El TEA o IR obtuvo una mediana de 1.05%, con rangos intercuantiles de 3.57%.

TIPOS DE REFLUJO

Por impedancia se clasificó el tipo de reflujo por categorías: ácido ($\text{pH} < 4$), débilmente ácido ($\text{pH} 4-7$) y no ácido ($\text{pH} > 7$), encontrando en la población de estudio una mediana de 3 eventos de reflujo ácido, 6 para reflujo débilmente ácido y 0 para reflujo no ácido. (Tabla 7).

EDAD	MEDIANA	P25	P75	RIC
Sin reflujo	10.5	3	27	24
Reflujo ácido	3	1	9	8
Reflujo débil ácido	6	2	8	6
Reflujo no ácido	0	0	0	0
Total	4.5	1	9	8

Tabla 7. Distribución de la mediana de tipo de reflujo n: número de pacientes. RIC: rango intercuantil.

La prueba de análisis de varianza demostró que no existe diferencia estadísticamente significativa para el tipo de reflujo por sexo. Reflujo ácido p 0.445, reflujo débil ácido p 0.180, reflujo no ácido p 0.945.

La distribución de la mediana de tipo reflujo para el sexo femenino fue de 1 para tipo ácido, 2 débil ácido y 2 no ácido. Mientras que para el sexo masculino fue 5 ácido, 5 débil ácido y 0 no ácido.

Se realizó distribución de mediana del número de eventos para cada grupo de edad, quedando de la siguiente manera: (Tabla 8, Gráfico 4, 5, 6.)

EDAD	ÁCIDO mediana (RIC)	DÉBIL ÁCIDO mediana (RIC)	NO ÁCIDO mediana (RIC)
<1 año	16 (13-19)	5 (3-7)	0 (0-0)
1 a 4 años	3 (0-15)	6 (2-10)	0 (0-0)
5 a 9 años	1 (0-8.5)	3 (1.5-7)	0 (0-0)
10 a 14 años	2.5 (0.5-11)	3 (2-14.5)	0 (0-0)
>= 15 años	3 (1.5-17.5)	2 (1-5)	0 (0-0)
Total	3.0 (0-32)	3.0 (0-138)	0 (0-0)

Tabla 8. Distribución de la mediana del número de eventos por tipo de reflujo por cada grupo de edad, incluyendo rangos de los eventos. RIC: rango intercuantil.

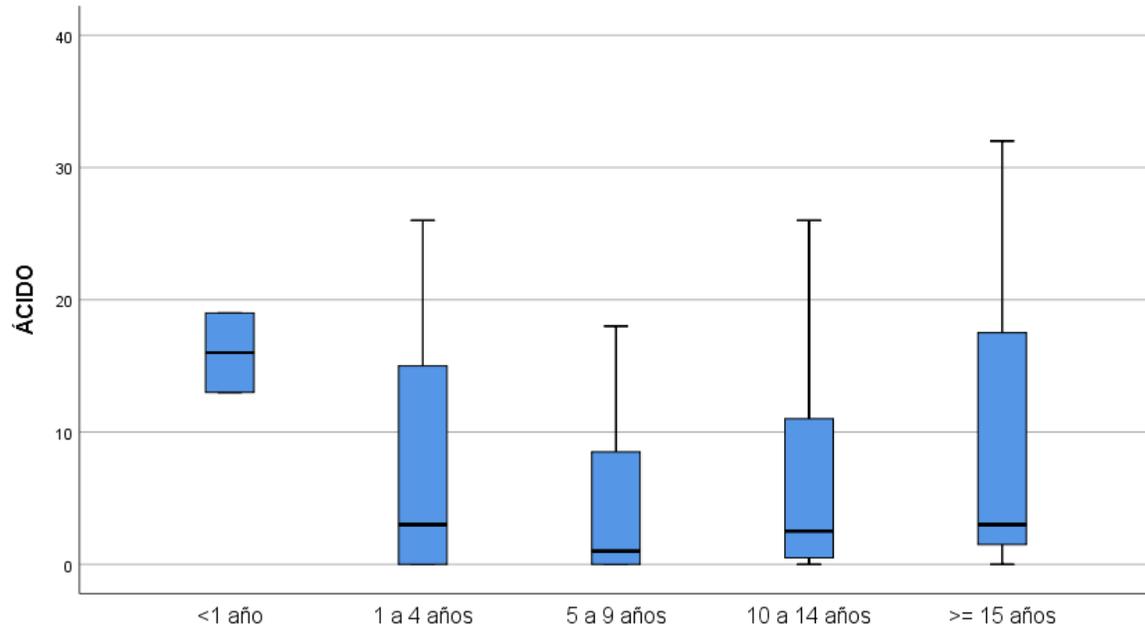


Gráfico 4. Distribución de mediana de número de eventos de reflujo ácido por grupo de edad.

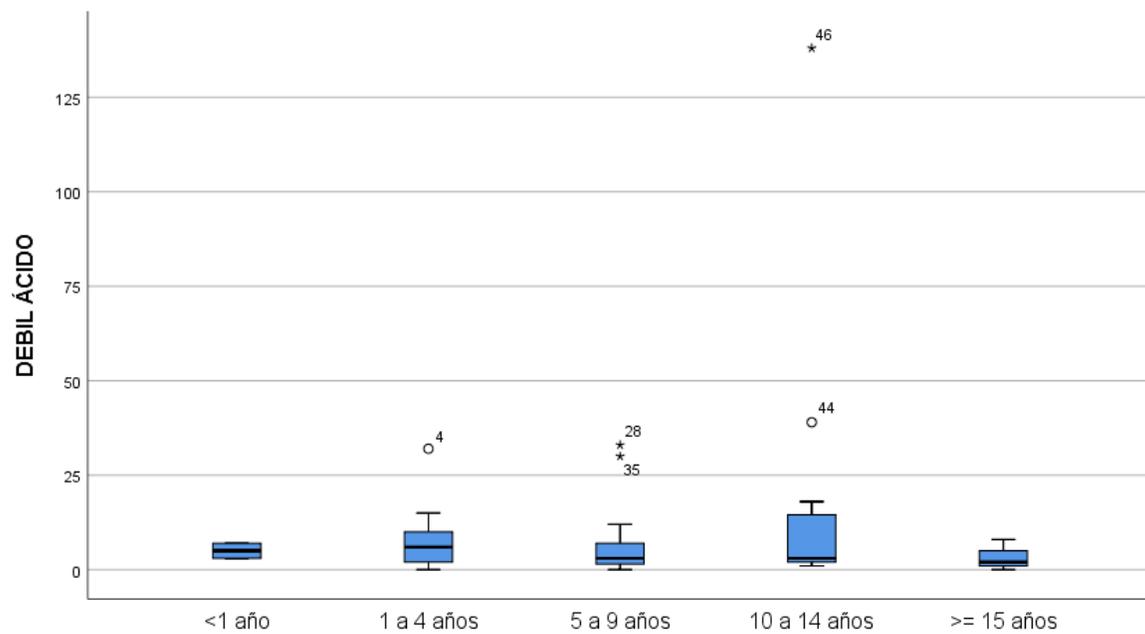


Gráfico 5. Distribución de mediana de número de eventos de reflujo débilmente ácido por grupo de edad.

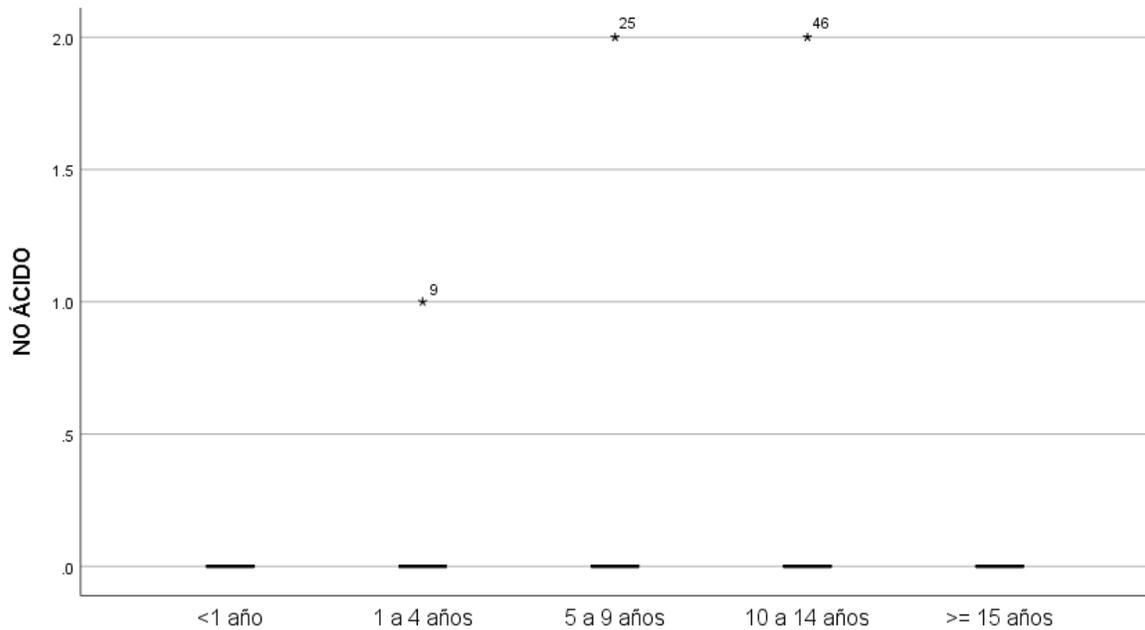


Gráfico 6. Distribución de mediana de número de eventos de reflujo no ácido por grupo de edad.

ASOCIACIÓN DEL REFLUJO CON LA TOS

Se analizaron los parámetros reportados en los estudios de pH metría e impedancia (IS, ISS, PAS) para evaluar la asociación del reflujo con la tos, se identificaron 43 pacientes que presentaron y 7 pacientes que no presentaron síntomas durante las 24 horas de monitorización.

Inicialmente se midieron los parámetros a través de pHmetría, observando que el parámetro de medición de IS fue el índice que resultó con mayor frecuencia positivo en la monitorización, con un total de 5 pacientes (10%), mientras que el ISS fue positivo en 2 pacientes (4%) y el PAS en 2 pacientes (4%):

En la medición de impedancia, el índice de medición IS resultó positivo en 4 pacientes (8%), el ISS en 1 paciente (2%), y el PAS de igual forma en 1 paciente (2%).

Se realizaron mediciones de dispersión para los índices en pH e IIM resultando en la siguiente manera: (Tabla 9).

PARÁMETRO	PH				IIM			P
	n	MEDIANA	P25	P75	MEDIANA	P25	P75	
IS	10	62.5	14.3	100	21.45	12.5	100	0.155
ISS	13	1.35	0.8	2.3	1	1	2.2	0.016
PAS	20	87.1	74.2	89.6	87.1	79.9	89.5	0.046

Tabla 9. Distribución de mediana de índices de reflujo por pH e IIM. n: número de pacientes.

Se realizó de forma comparativa la medición de parámetros de pH e impedancia, en donde se observó que la mediana del grupo general para el IS por pHmetría fue de 62.5 y por impedancia de 21.45, mientras que para el PAS por pHmetría fue de 87.1 y para impedancia de 87.1. (Gráficos 7 y 8.)

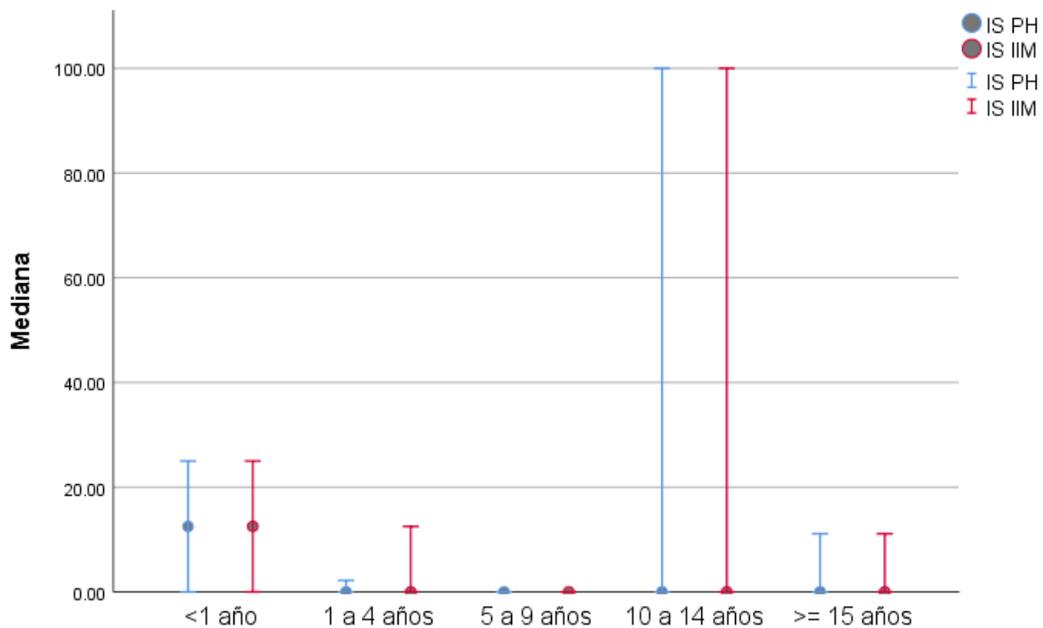


Gráfico 7. Distribución de mediana de parámetro IS por pH e impedancia por grupo de edad.

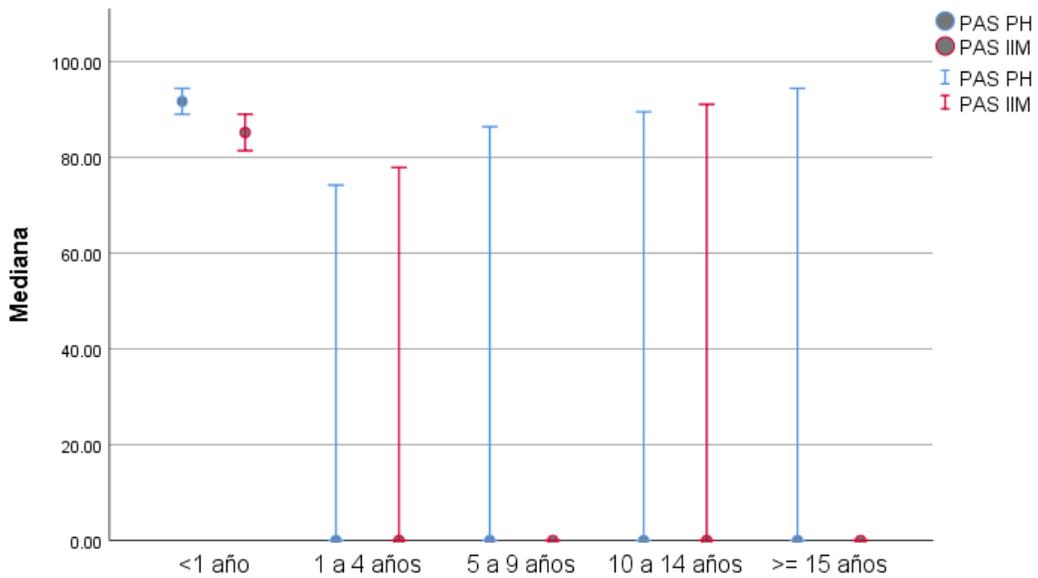


Gráfico 8. Distribución de mediana de parámetro PAS por pH e impedancia por grupo de edad

CARACTERÍSTICAS DE LOS SÍNTOMAS MEDIDOS POR PARÁMETROS DE pH-IIM

Durante la monitorización del estudio se registraron síntomas referidos por los pacientes (tos, dolor torácico), de los cuales se obtuvo una mediana 4.5 síntomas, con un rango de 8. (Gráfico 9.)

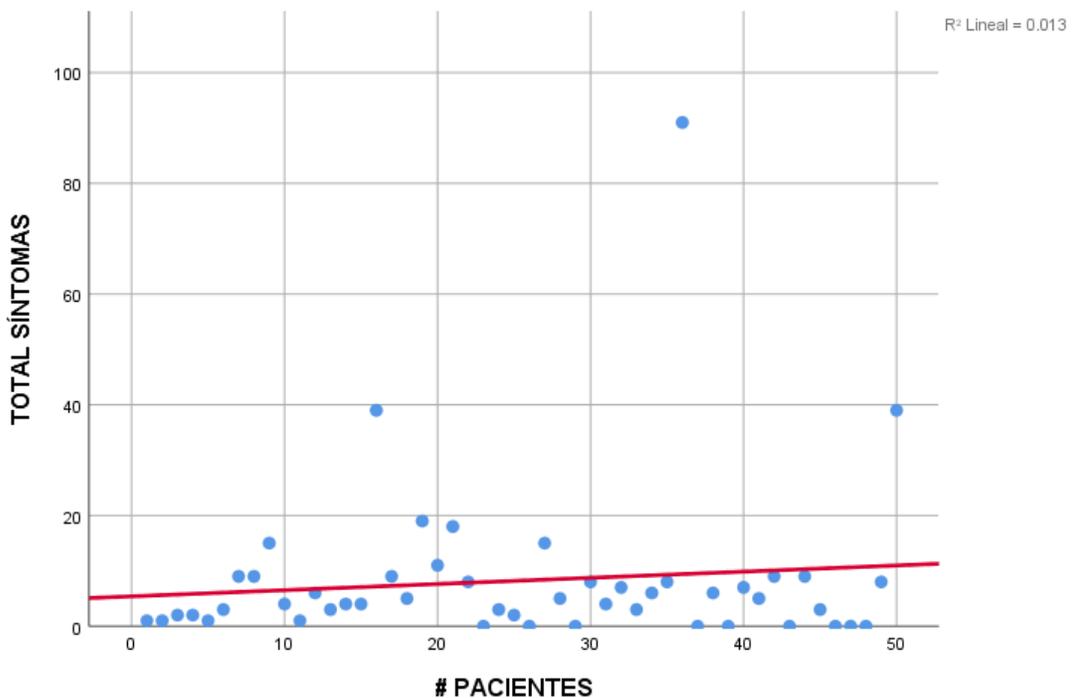


Gráfico 9. Rango del número de síntomas en la población estudiada.

Una vez identificados los síntomas extraesofágicos (tos y dolor torácico), se identificaron el número de síntomas presentados durante los 2 minutos posterior al evento de reflujo, en los que se identificó una mediana de 0 eventos, con un rango intercuantil de 1, posteriormente realizó prueba de asociación para determinar la relación de la tos con el reflujo gastroesofágico, resultando que no existe relación estadísticamente significativa con una p 0.61.

Los síntomas extraesofágicos reportados durante el estudio, fueron positivos en 43 pacientes, correspondiente al 86% del número total de la muestra, de los cuales la tos corresponde al 74%, el dolor torácico corresponde al 12%, y el 14% de pacientes no presentaron síntomas durante el estudio. Se identificó que no hubo diferencia estadísticamente significativa de los síntomas extraesofágicos en relación al sexo, p 0.781. (Gráfico 10.)

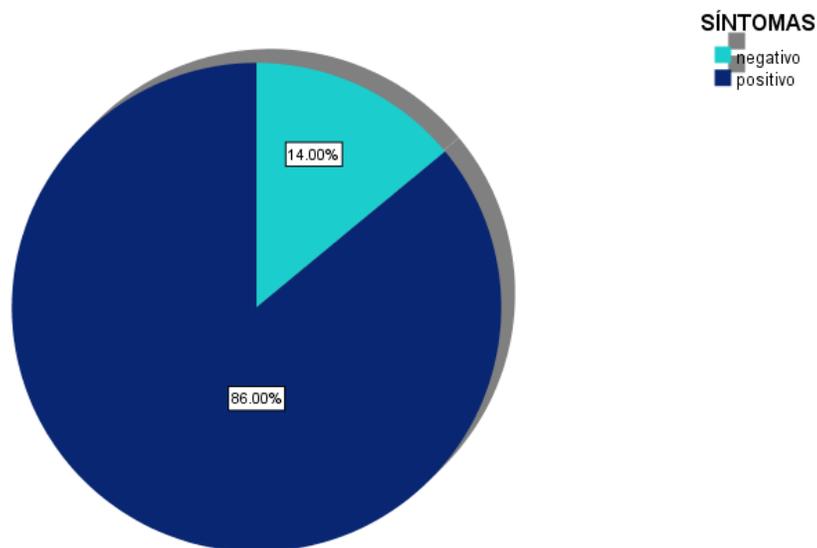


Gráfico 10. Relación de los síntomas extraesofágicos en la población de estudio.

De los síntomas extraesofágicos, se identificó tos en 39 pacientes; mientras que el dolor torácico en 11 pacientes, quedando de la siguiente distribución: (Tabla 10).

EDAD	TOS	n	DOLOR TORÁCICO	n
< 1 año		2		1
1 a 4 años		15		3
5 a 9 años		13		4
10 a 14 años		7		1
>= 15 años		2		2
Total		39		11

Tabla 10. Distribución de pacientes por síntoma extraesofágico y grupo de edad.

n: número de pacientes.

CARACTERÍSTICAS DE LA ASOCIACIÓN DE REFLUJO CON LA TOS CRÓNICA POR ÍNDICES

Se realizó el análisis estadístico para determinar la significancia de la asociación de la enfermedad de reflujo gastroesofágico con síntomas.

De los parámetros medidos (IS, ISS, PAS), se observó que los que tuvieron mayor significancia estadística en relación con los eventos de reflujo fueron el PAS e ISS, en los que se obtuvo una determinación de $p < 0.05$ (PAS p 0.000, ISS p 0.000); mientras que el IS no tuvo significancia estadística al tener una p de 0.435.

De los 43 pacientes positivos para ERGE y tos, se realizó la identificación del diagnóstico de asociación a través de los parámetros IS y PAS por pH e IIM, considerándose positiva la asociación cuando se encontró un parámetro positivo de forma aislada o ambos parámetros. De ésta forma un total de 7 pacientes contó con parámetros positivos de asociación ERGE y tos por pH-IIM, de los cuales en 5 pacientes se diagnosticó a través de IS (11.6%), y 2 pacientes por PAS. (4.6%).

De los 7 pacientes que resultaron positivos para esta asociación (ERGE y tos), 3 de ellos (42.8%) obtuvieron un tiempo de exposición al ácido (TEA) anormal para su edad endoscópicamente sin esofagitis, cumpliendo criterios para

Enfermedad Esofágica No erosiva; mientras que 4 pacientes (57.1%) tuvieron un TEA normal con un índice de asociación positivo, considerándose dentro del trastorno de tipo funcional conocido como Esófago Hipersensible (EH); 36 pacientes restantes presentaron un TEA normal con índices de asociación negativos.

De los pacientes diagnosticados con ERNE, 2 pacientes correspondieron al grupo de 1 a 3 años (11.7% del total del grupo de edad) y 1 al de 5 a 9 años (6.2% del total del grupo de edad); y los que se diagnosticaron de EH 1 se encontró en el grupo de 5 a 9 años (6.2% del total del grupo de edad), y 3 en el de 10 a 14 años (24.9% del total del grupo de edad). Encontrándose una mayor prevalencia de ERNE en los pacientes de edad lactante y preescolar, mientras que para el EH hubo una mayor prevalencia en los escolares y adolescentes.

Mediante prueba de diferencia de proporciones observamos que en nuestro estudio la proporción de pacientes diagnosticados con ERGE que presentaron tos con asociación a un evento de reflujo ácido y no ácido es mayor a lo esperado. (esperado 30%, $p < 0.000$). Por lo que se acepta la hipótesis alterna.

De igual forma se encontró que el IS por impedancia se encontró positivo solamente en el 9.3% de los pacientes, al realizar la asociación con los eventos de tos, se observó que no existe relación estadísticamente significativa con una p de 0.256. El PAS resultó positivo en el 6.9% de los pacientes que presentaron tos, sin poder realizar el cálculo de significancia estadística al presentar números 0 y al encontrarse con una muestra pequeña. (Tabla 11).

		IIM			
PARÁMETRO	n	OR	IC 95%	p	
IS	4	0.25	(0.014, 17.45)	0.2564	
PAS	3	-	-	-	

Tabla 11. Pacientes con índice positivo para tos por IIM. n: número de pacientes.

OR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

Se realizó la unión de ambos estudios considerándose positivo al contar con uno o dos índices positivos (IS, PAS), de ésta forma no se encontraron diferencias estadísticas significativas por éste método de estudio, considerando que ambos parámetros son similares. (Tabla 12.)

pH-IIM				
PARÁMETRO	n	OR	IC 95%	p
ERGE y tos	7	1.81	(0.181, 91.860)	0.5952

Tabla 12. Pacientes con índice positivo para tos con índices conjuntos pH- IIM. n: número de pacientes. OR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza.

De las comorbilidades asociadas, se consideró al menos un síntoma, condición o patología sobre agregada a los síntomas incluidos en los criterios de inclusión (ERGE y tos). De todos los pacientes se identificó que el 98% presentaron al menos 1 comorbilidad asociada, mientras que el 2% solamente contó con los síntomas incluidos como criterios de inclusión. Un total de 42 condiciones, en las cuales se formaron grupos de aparatos y sistemas, y en los que se observó que los pacientes compartían al menos una o más comorbilidades, realizándose la siguiente distribución: (Tabla 13, Gráfico 11).

APARATO	n
CABEZA Y CUELLO	4
CARDIOLÓGICO	10
GASTROINTESTINAL	63
INMUNOLÓGICO	18
NEFROLÓGICO	1
NEUMOLÓGICO	42
NEUROLÓGICO	3
OTROS*	10
TOTAL	151

Tabla 13. Distribución de comorbilidades por grupos y sistemas. n: número de síntomas. *Otros: prematuridad, síndromes genéticos, alteraciones anatómicas, oncológicas

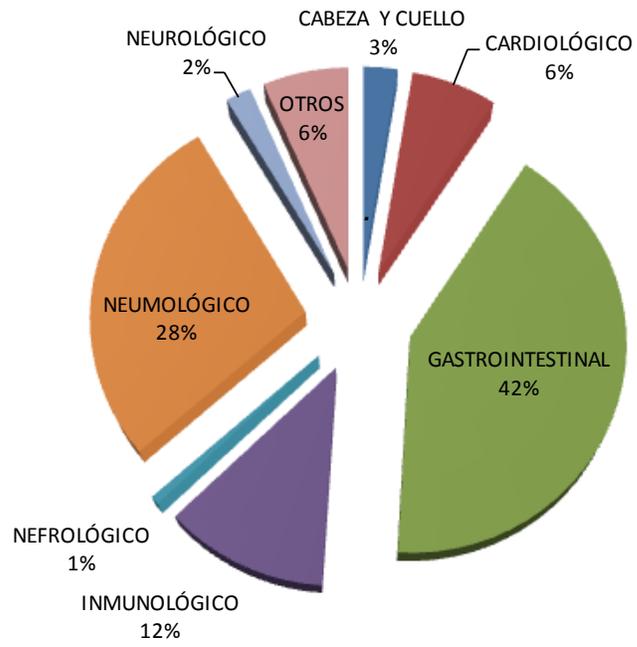


Gráfico 11. Distribución de comorbilidades por grupos y sistemas en porcentaje.

DISCUSIÓN

El reflujo gastroesofágico es una de las patologías más frecuentes encontradas en la población pediátrica, el cual se puede presentar a cualquier edad, sin embargo la incidencia es mayor en pacientes lactantes, en los que se encuentra asociado a la inmadurez fisiológica del tracto gastrointestinal. Cuando el reflujo se asocia a comorbilidades y/o complicaciones derivadas del mismo se considera enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Se reporta una prevalencia internacional que varía según la población, y los países de origen, que van desde 2.2% en Lejano Oriente, con una tasa menor, a 25.9% reportado en Europa; mientras que en nuestro país se estima entre el 19.6 y 40%.⁽⁵⁾

El contacto prolongado del material refluido de la cámara gástrica hacia el esófago es responsable de la pérdida de la barrera antirreflujo, y la activación de sustancias proinflamatorias, con una alteración en la motilidad como consecuencia de la contractibilidad del cuerpo esofágico.⁽⁵⁾

Las manifestaciones clínicas van desde síntomas típicos, que son los más frecuentes, y los atípicos o extraesofágicos, en donde las manifestaciones respiratorias son las que tienen mayor asociación; dentro de éstos se encuentran la tos crónica, reflujo laringoesofágico, principalmente. Lo que motiva a realizar el abordaje diagnóstico en busca de esta asociación.

En este estudio se describen las características de 50 pacientes del CMN Siglo XXI en quienes se realizó pH-metría con impedancia. Resalta la elevada prevalencia de comorbilidades asociadas a nivel gastrointestinal y respiratorio, principalmente. La principal indicación para realizar el estudio fue encontrar asociación del reflujo gastroesofágico con síntomas atípicos, en este caso la tos crónica. Se identificó que el grupo de mayor prevalencia fue el de 1 a 4 años, con una prevalencia de 34%, siendo éste, el más vulnerable, acorde a lo reportado en la literatura dentro de los rangos estimados para la población mexicana en el

mismo grupo de edad. ⁽⁵⁾ El segundo grupo de mayor frecuencia fue el de los pacientes en edad de 5 a 9 años, considerándose como grupos prioritarios al momento de realizar abordaje diagnóstico y estudio de forma precoz al momento de presentar síntomas típicos o atípicos de reflujo.

A pesar de que no existe predilección en cuanto al sexo, en nuestro estudio se identificó que la mayoría de los pacientes fueron hombres, correspondiente al 62%.

Si bien el diagnóstico se basa en la sintomatología clínica, es necesaria la realización de estudios complementarios. La recomendación de los consensos internacionales (NASPGHAN, ESPGHAN) se fundamenta en estudios básicos, hasta llegar al gold standar como la pH-IIM de 24 horas, método útil y con mayor sensibilidad.

A través de la pH-IIM se ha permitido evaluar el pH intraesofágico, tales como son el número de eventos, composición del material refluído, duración de los eventos, altura que alcanza el mismo, y la asociación de síntomas con el reflujo medido a través de los parámetros de medición. Incluso ofreciendo una mayor ventaja en los pacientes con síntomas atípicos incrementando un mayor rendimiento diagnóstico hasta un 32% en comparación a la pH convencional. ⁽¹²⁾

En la población estudiada, se logró documentar un 12% de pacientes con un TEA por arriba de valores normales para su edad, sin embargo, esto puede modificarse de acuerdo a la escala considerada, sabiendo que no existen tablas de valores normales hasta el momento para niños. ⁽¹⁶⁾

Como se describe en la serie de estudios de reflujo, el tipo de reflujo más frecuente es el de tipo ácido, seguido del débilmente ácido, encontrándose directamente ligado hacia las complicaciones y síntomas atípicos. En nuestro estudio se observó que el reflujo con pH entre 4 y 7 fue el más frecuente (débilmente ácido), seguido del ácido (<4), encontrándose similar a lo reportado en las series internacionales. ^(23,24,26)

Basado en los parámetros de medición de ERGE por pH-IIM en búsqueda de asociación a los síntomas de reflujo, existen actualmente 3 parámetros de medición como lo son el PAS, IS, ISS, de los cuales el PAS es referido en la literatura internacional como el más específico cuando se encuentra positivo⁽²⁴⁾, como se encontró en nuestro estudio, seguido del IS. Por lo que se puede considerar una asociación con un síntoma y un PAS positivo.

Del total de pacientes se encontraron 43 positivos para la pH-IIM, de los cuales los parámetros de medición solo fueron positivos el 10% para IS, y el PAS e ISS 4% respectivamente. De igual forma para determinar cómo realizar el diagnóstico de asociación a través de éstos parámetros se tomó en consideración que cualquiera de éstos pueden ser positivos de forma aislada o combinada con los resultados de las pruebas de pH e impedancia, que se proporcionan de forma separada, considerando que son similares.

El 16.2% de los pacientes presentaron síntomas extraesofágicos con índices de asociación de pH-IIM positivo, la cual la tos se observó en un 74%, sin embargo ésta no tuvo una relación estadísticamente significativa.

Acorde a lo reportado en la literatura internacional, no todos los síntomas respiratorios son asociados a enfermedad por reflujo gastroesofágico, donde se reporta que las manifestaciones respiratorias secundarias a ERGE van de 5 al 10%, y teniendo en cuenta que la población de éste estudio fue pequeña, en nuestro estudio no se encontró relación entre el ERGE y tos, considerándose esperado el resultado obtenido.

De igual forma se demostró que si existe una asociación entre tos crónica y ERGE mayor a lo esperado, considerando que las series pediátricas internacionales reportan una incidencia entre 21.9 a 63%, con una media de 20.5%^(23,24,26), encontrándose en nuestro estudio una media de 38%.

Destaca la presencia de Esófago Hipersensible en paciente escolares y adolescentes, trastorno funcional considerado con mayor frecuencia en población adulta, en donde intervienen factores sociales, psicológicos, etc.

Las limitaciones de este estudio se basan en su naturaleza retrospectiva que puede afectar algunos de los resultados y conclusiones emitidas, el número de pacientes y el hecho haber sido realizado en un hospital de tercer nivel que es un centro de referencia para este tipo de padecimientos. Sin embargo se espera que sirva de precedente para futuros estudios relacionados con la incidencia de ERGE y síntomas extraesofágicos asociados.

CONCLUSIONES

1. El grupo de edad más vulnerable y con más prevalencia para la presencia de ERGE fue el de 1 a 4 años (34%), seguido del de 5 a 9 años (32%).
2. El tipo de reflujo medido por pH intraesofágico más frecuente fue el débilmente ácido (4-7), seguido del ácido (<4), y con nula frecuencia el alcalino o no ácido (>7).
3. Por pH metría el IR positivo fue del 12%.
4. El índice de probabilidad de asociación de síntomas (PAS) es el parámetro de medición más específico de la pH-IIM, seguido del IS e ISS.
5. Para realizar el diagnóstico de asociación, se puede utilizar el parámetro positivo de IS o PAS considerados en los resultados de pH aislada o combinada con impedancia esofágica.
6. En este estudio no encontró superioridad de la pH-IIM contra la pH metría convencional.
7. La prevalencia del ERNE fue del 6%, con más prevalencia en preescolares y del 8% para Esófago Hipersensible, en escolares y adolescentes.
8. De los síntomas asociados a reflujo, las manifestaciones gastrointestinales como pirosis, eructo, distensión abdominal, plenitud gástrica, alergia alimentaria, regurgitación y vómito presentan el 42% de los síntomas, seguido de las manifestaciones respiratorias como tos, episodios breves resueltos inexplicados (BRUE), displasia broncopulmonar, asma.

9. Las 3 patologías que se encontraron con mayor asociación a reflujo gastroesofágico fueron neumopatía crónica, asma y alergia alimentaria. Los menos frecuentes síndromes genéticos, patología laríngea.
10. No todos los síntomas respiratorios son producidos por episodios de reflujo gastroesofágico. Encontrándose que no existe asociación entre los parámetros de medición de pH-IIM y la tos. (PAS, IS, ISS)
11. La proporción de personas diagnosticadas con ERGE que presentaron tos con asociación a un evento de reflujo tiene una asociación mayor a lo esperado.
12. Hasta el 98% de los pacientes diagnosticados con ERGE presentan al menos una comorbilidad asociada.
13. La neumopatía crónica por aspiración se encontró en 21 pacientes, siendo la manifestación y complicación respiratoria más frecuente asociada a ERGE.
14. Es importante establecer criterios y escalas de valoración de normalidad de pH-IIM de 24 horas en pediatría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosen, R., Vandenplas, Y., Singendonk, M., Cabana, M., DiLorenzo, C., Gottrand, F., Gupta, S., Langendam, M., Staiano, A., Thapar, N., Tipnis, N., & Tabbers, M. (2018). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(3), 516–554. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001889>
2. Sherman, P. M., Hassall, E., Fagundes-Neto, U., Gold, B. D., Kato, S., Koletzko, S., Orenstein, S., Rudolph, C., Vakil, N., & Vandenplas, Y. (2009). A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *The American journal of gastroenterology*, 104(5), 1278–1296. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.129>
3. Moreno, J. P., Martínez, C., del Mar Tolín Hernani, M., & Calatayud, G. Á. (2013). Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico. *Anales de Pediatría Continuada*, 11(1), 1-10. [https://doi.org/10.1016/s1696-2818\(13\)70112-4](https://doi.org/10.1016/s1696-2818(13)70112-4)
4. Gonzalez Ayerbe, J. I., Hauser, B., Salvatore, S., & Vandenplas, Y. (2019). Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 22(2), 107–121. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.2.107>
5. Huerta-Iga, F., Bielsa-Fernández, M. V., Remes-Troche, J. M., Valdovinos-Díaz, M. A., & Tamayo-de la Cuesta, J. L. (2016). Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: recomendaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología. *Revista de Gastroenterología de México*, 81(4), 208-222. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.04.003>
6. Singendonk, M., Goudswaard, E., Langendam, M., van Wijk, M., van Etten-Jamaludin, F., Benninga, M., & Tabbers, M. (2019). Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 68(6), 811–817. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002280>
7. González Rétiz, M. L., & Sosa García, J. O. (2014, 8 septiembre). *Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico y de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pediatría en el primer y segundo nivel de*

atención.

http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/013_GP_C_ERGEPED/SSA_013_08_EyR.pdf

8. Košec, A., Žaja, O., Matovinović, F., Jelavić, B., & Baudoin, T. (2020). Significance of Extra-Esophageal Symptoms in Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease. *International archives of otorhinolaryngology*, 24(4), e472–e476. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3402437>
9. Zhang, M., Pandolfino, J. E., Zhou, X., Tan, N., Li, Y., Chen, M., & Xiao, Y. (2019). Assessing different diagnostic tests for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 12, 1756284819890537. <https://doi.org/10.1177/1756284819890537>
10. Zhang, C., Wu, J., Hu, Z., Yan, C., Gao, X., Liang, W., Liu, D., Li, F., & Wang, Z. (2016). Diagnosis and Anti-Reflux Therapy for GERD with Respiratory Symptoms: A Study Using Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring. *PloS one*, 11(8), e0160139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160139>
11. Gonçalves ES, Assumpção MS, Servidoni MFCP, Lomazi EA, Ribeiro JD. Multichannel intraluminal impedance-pH and psychometric properties in gastroesophageal reflux: systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Nov-Dec;96(6):673-685. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.01.005. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32119822.
12. Plocek, A., Gębora-Kowalska, B., Białek, J., Fendler, W., & Toporowska-Kowalska, E. (2019). Esophageal Impedance-pH Monitoring and Pharyngeal pH Monitoring in the Diagnosis of Extraesophageal Reflux in Children. *Gastroenterology Research and Practice*, 2019, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2019/6271910>
13. Ravi, K., Geno, D. M., Vela, M. F., Crowell, M. D., & Katzka, D. A. (2017). Baseline impedance measured during high-resolution esophageal impedance manometry reliably discriminates GERD patients. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 29(5), 10.1111/nmo.12974. <https://doi.org/10.1111/nmo.12974>
14. Chang, A. B., Oppenheimer, J. J., Kahrilas, P. J., Kantar, A., Rubin, B. K., Weinberger, M., Irwin, R. S., Adams, T. M., Altman, K. W., Azoulay, E., Barker, A. F., Bolser, D. C., Birring, S. S., Braman, S. S., Brightling, C., Callahan-Lyon, P., Chang, A. B., Cowley, T., Davenport, P., ... Weinberger, M. (2019). Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children. *Chest*, 156(1), 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.035>

15. Gaddam, S., Sathyamurthy, A., Kushnir, V., Drapekin, J., Sayuk, G., & Gyawali, C. P. (2016). Changes in symptom reflux association using dynamic pH thresholds during ambulatory pH monitoring: an observational cross-sectional study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 29(8), 1013–1019. <https://doi.org/10.1111/dote.12423>
16. Singendonk, M. M. J., Benninga, M. A., & van Wijk, M. P. (2016b). Reflux monitoring in children. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(10), 1452–1459. <https://doi.org/10.1111/nmo.12922>
17. Armas Ramos, H., Molina Arias, M., Peña Quintana, L., Eizaguirre Sexmilo, I., Juste Ruiz, M., Sánchez Ruiz, F., & Bousoño García, C. (2002). Indicaciones actuales de la monitorización de la pHmetría esofágica. *Anales de Pediatría*, 56(1), 49–56. [https://doi.org/10.1016/s1695-4033\(02\)77765-5](https://doi.org/10.1016/s1695-4033(02)77765-5)
18. Nasi, A., Queiroz, N., & Michelsohn, N. H. (2018). Prolonged gastroesophageal reflux monitoring by impedance-Phmetry: a review of the subject pondered with our experience with 1,200 cases. *Arquivos de gastroenterologia*, 55Suppl 1(Suppl 1), 76–84. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-47>
19. De Jongste, J. C. (2003). Cough * 2: Chronic cough in children. *Thorax*, 58(11), 998–1003. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.11.998>
20. De Benedictis, F. M., & Bush, A. (2017). Respiratory manifestations of gastro-oesophageal reflux in children. *Archives of Disease in Childhood*, 103(3), 292-296. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312890>
21. Özdemir, P., Erdinç, M., Vardar, R., Veral, A., Akyıldız, S., Özdemir, Ö., & Bor, S. (2017). The Role of Microaspiration in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux-related Chronic Cough. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 23(1), 41–48. <https://doi.org/10.5056/jnm16057>
22. Herregods, T., Pauwels, A., Tack, J., Smout, A., & Bredenoord, A. J. (2017). Reflux-cough syndrome: Assessment of temporal association between reflux episodes and cough bursts. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 29(12), 10.1111/nmo.13129. <https://doi.org/10.1111/nmo.13129>

23. Pavić, I., Čepin-Bogović, J., & Hojsak, I. (2016). The Relationship Between Gastroesophageal Reflux and Chronic Unexplained Cough in Children. *Clinical pediatrics*, 55(7), 639–644. <https://doi.org/10.1177/0009922815603675>
24. Sifrim, D. (2005). Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring. *Gut*, 54(4), 449–454. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.055418>
25. Bagolan, P., & Morini, F. (2014). Reflux-associated cough in children: one step toward the evidence. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 58(1), 1. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a8106e>
26. Herregods, T. V. K., Pauwels, A., Jafari, J., Sifrim, D., Smout, A. J. P. M., Bredenoord, A. J., & Tack, J. (2017b). Ambulatory pH-impedance-pressure monitoring as a diagnostic tool for the reflux–cough syndrome. *Diseases of the Esophagus*, 31(1). <https://doi.org/10.1093/dote/dox118>

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

	FEC HA	NO. IDENTIFI CACIÓN	EDAD	SEX O	REFLUJ O ÁCIDO	REFLUJO NO ÁCIDO	REFLUJO DEBILMENTE ACIDO	RELACIÓN DE SÍNTOMAS	SÍNTOMAS EXTRAESOFÁG ICOS	IR	IS	PAS	COMOBILIDA D
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													