



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA.**

TÍTULO DE LA TESIS:

**“CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS, ENDOSCÓPICAS Y
DE PH-IMPEDANCIOMETRÍA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD POR REFLUJO NO
EROSIVO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

PRESENTA:

DRA. MIRIAM JACQUELINE CANO LARIOS

TUTOR DE TESIS:

DR. ERICK MANUEL TORO MONJARAZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



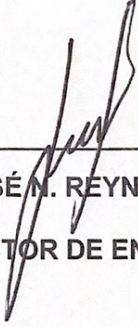
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

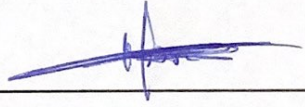
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


**“CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS, ENDOSCÓPICAS Y DE PH-
IMPEDANCIOMETRÍA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”**



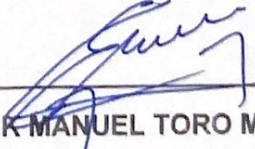
DR. JOSÉ M. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JAIME ALFONSO RAMIREZ MAYANS
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA
PEDIÁTRICA**



DR. ERICK MANUEL TORO MONJARAZ
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

I.	MARCO TEÓRICO.....	4
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	17
V.	OBJETIVOS.....	17
VI.	MATERIALES Y MÉTODO.....	18
VII.	OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	19
VIII.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	23
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
X.	RESULTADOS.....	24
XI.	DISCUSIÓN.....	25
XII.	CONCLUSIONES.....	28
XIII.	ANEXOS.....	29
XIV.	BIBLIOGRAFÍA.....	35

I. MARCO TEÓRICO

El reflujo gastroesofágico (RGE) es una causa frecuente de consulta en pediatría. La importancia del diagnóstico temprano y de un manejo oportuno radica en evitar complicaciones [1].

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso retrógrado sin esfuerzo del contenido gástrico al esófago o la boca, que predomina en lactantes de 1 a 4 meses y que suele resolverse de forma espontánea entre los 12 a 18 meses. Cursa de forma asintomática, pudiendo aparecer varias veces al día con una duración menor a 3 minutos y predominando en el periodo postprandial (RGE fisiológico). Dada la naturaleza benigna del proceso, no requiere pruebas diagnósticas y puede ser manejado sencillamente con vigilancia clínica del paciente [2].

Cuando este proceso ocasiona síntomas o complicaciones en el paciente se define como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Su prevalencia en población pediátrica va del 1.8 al 8.2% y se debe a distintas alteraciones de los mecanismos de protección esofágica, como pueden ser: alteración aclaramiento esofágico, vaciamiento gástrico enlentecido, alteraciones en la reparación del epitelio esofágico, disminución de los reflejos neurológicos protectores de la vía aerodigestiva o relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI), siendo este último el principal causante del ERGE en neonatos, sobre todo prematuros [3].

La historia clínica de la enfermedad y el examen físico en la evaluación de la ERGE son importantes para distinguir la RGE de la ERGE, para identificar posibles complicaciones de la ERGE y también para excluir trastornos más preocupantes que requieran más investigación y tratamiento. Los lactantes y los niños presentan una amplia gama de síntomas inespecíficos que pueden interpretarse como síntomas de ERGE, pero la fiabilidad de estas manifestaciones clínicas como consecuencia de la ERGE no siempre está clara (tabla1) [4].

Tabla 1. Síntomas y signos asociados a ERGE en bebés y niños de 0 a 18 años

SÍNTOMAS	SIGNOS
<p>Generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malestar/irritabilidad - Fallo de crecimiento - Rechazo de la alimentación - Postura distónica o síndrome de Sandifer 	<p>Generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erosión dental - Anemia.
<p>Gastrointestinales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Regurgitación recurrente - Acidez/ dolor torácico. - Dolor epigástrico - Hematemesis - Disfagia/ odinofagia 	<p>Gastrointestinales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esofagitis - Estenosis esofágica - Esófago de Barrett
<p>Respiratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sibilancias - Estridor - Tos - Ronquera 	<p>Respiratorios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apnea - ALTE (episodios con peligro para la vida inexplicables) - Asma - Neumonía recurrente - Otitis media recurrente

El diagnóstico de la enfermedad se basa en la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias.

Se sabe que la ERGE en los niños se manifiesta de manera diferente a la de los adultos y los síntomas varían con la edad del paciente, además, los síntomas no son siempre predictivos de la presencia o ausencia de daño mucoso [5].

ENFERMEDAD POR REFLUJO NO EROSIVO

En 2006 fue definida la enfermedad por reflujo no erosiva (ERNE), como una subcategoría de la ERGE que se caracteriza por la presencia de síntomas molestos relacionados con reflujo, reflujo patológico detectado por ph-impedanciometría y ausencia de erosiones detectadas mediante endoscopia convencional, sin el empleo reciente de los supresores de ácido. Esta definición excluye a la pirosis funcional del espectro de la ERNE puesto que se trata de un problema sin relación con el reflujo [6].

EPIDEMIOLOGIA

En general, los resultados de estudios epidemiológicos antiguos y recientes que investigan a pacientes con síntomas relacionados con la ERGE han sugerido que la prevalencia de ERNE en la población general está entre el 50% y el 70%. Sin embargo, debido al uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones (IBP), es probable que algunos de los estudios recientes incluyeran esofagitis erosiva curada como pacientes con NERD [7].

En niños no está bien definida la prevalencia de ERNE. Diferentes estudios refieren que por lo menos un 30% de niños con reflujo tendrán una endoscopia normal; pero que dicha prevalencia está en aumento. E incluso, pueda ser debido a la historia natural de la enfermedad, donde inicialmente no habría lesión mucosa [8].

FISIOPATOLOGÍA

Se han señalado múltiples factores en la fisiopatogenia de la ERNE, desde algunos bien establecidos como la hipersensibilidad visceral hasta otros menos conocidos como la peristalsis esofágica.

Los conceptos actuales en la fisiopatología de la ERNE involucran factores periféricos (aférentes luminales, mucosos y sensoriales) así como centrales (psicológicos, estrés, sueño, etc.).

Majewsky y colaboradores investigaron la secreción del factor de crecimiento epidérmico (FCE) en la saliva en pacientes con ERNE el cual es superior a la de aquéllos con esofagitis y esófago de Barrett en condiciones basales y tras estimulaciones variadas, lo cual puede indicar el papel protector que este factor ejerce contra el daño tisular en este grupo de enfermos [9].

Varios factores luminales son predictores de un evento de reflujo ácido detectado en comparación con un evento de reflujo ácido no detectado (usando impedancia + sensor de pH), e incluyen la migración proximal de un evento de reflujo ácido, caídas de pH más grandes, nadir de pH más bajo, mayor volumen y tiempo de aclaramiento del ácido, que precede al mayor tiempo de exposición al ácido acumulativo esofágico y la presencia de gas en el reflujo. Se ha demostrado que la tasa de activación de peristaltismo secundario en pacientes con ERNE fue significativamente menor que en controles normales.

Otro mecanismo fisiopatológico importante en la ERNE es la hipersensibilidad esofágica visceral. Se cree que hay tres amplios mecanismos que subyacen a la hipersensibilidad visceral: sensibilización periférica, sensibilización central e interacciones psiconeuroinmunes. Se han identificado varios receptores como mediadores de la hipersensibilidad esofágica debida al ácido, incluida la regulación positiva de los canales iónicos sensibles al ácido, el aumento de la expresión de los receptores TRPV1 (receptor transitorio potencial vanilloide tipo 1) y el receptor de prostaglandina E-2 (EP-1) [10].

Y finalmente, también están implicados varios mecanismos centrales que influyen en el procesamiento de señales aferentes a nivel cerebral. Demostrando que el estrés psicológico y la perturbación emocional potencian la percepción de los estímulos intraesofágicos.

DIAGNÓSTICO

Endoscopia superior.

La endoscopia superior es la herramienta de diagnóstico más sensible para evaluar la lesión de la mucosa esofágica relacionada con la ERGE, como erosiones, ulceraciones, estenosis, esófago de Barrett y otras. Sin embargo, la incertidumbre en la detección de roturas de la mucosa y en la descripción de su gravedad puede provocar inconsistencias entre los diferentes endoscopistas [7].

Entre las múltiples clasificaciones propuestas para evaluar la gravedad de las lesiones endoscópicas, se utilizan la de Savary-Miller modificada y en niños la Clasificación de los Ángeles. La endoscopia presenta varias ventajas indudables: es una exploración muy específica para el diagnóstico, especialmente en cuadros graves; excluye otras patologías con gran fiabilidad; permite la toma de biopsias directas; objetiva la presencia de complicaciones, e incluso, tiene valor pronóstico y como guía terapéutica.

La Clasificación de los Ángeles para esofagitis se basa, en la descripción de la extensión de las lesiones (erosiones) en la mucosa visible, en el supuesto que representa un mayor valor diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. No incluye valorar la profundidad de las lesiones. Se divide en cuatro grados de esofagitis erosiva:

Grado A: Una (o más) lesiones de la mucosa, menor o igual a 5 mm de longitud, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.

Grado B: Una (o más) lesiones de la mucosa, de longitud mayor a 5 mm, que no se extienden entre la parte superior de dos pliegues de la mucosa.

Grado C: Una (o más) lesiones de la mucosa, que se extienden más allá de la parte superior de dos pliegues de la mucosa, pero, que afectan menos del 75% de la circunferencia del esófago.

Grado D: Una (o más) lesiones de la mucosa, que afectan al menos un 75% de la circunferencia esofágica. [11].

La endoscopia I-scan es una nueva técnica de mejora óptica de cromoendoscopia digital. Se trata de una modificación en tiempo real basada en software de la nitidez, el tono y el contraste de la imagen que proporciona imágenes de alta resolución que mejoran la identificación de lesiones con cambios mínimos a diferencia de la endoscopia convencional y, por tanto, aumentaba la eficacia del diagnóstico de ERGE y ERNE [12].

La endoscopia de alta definición con imágenes de banda estrecha (NBI) fue desarrollada por Olympus Medical System en Japón y es más sensible para detectar anomalías de la mucosa, ya que es una tecnología de imagen óptica que mejora los patrones de la mucosa estructural (patrón de hoyo), así como los vasos mucosos / submucosos al emplear las características del espectro de luz. Se basa en el fenómeno óptico de que la profundidad de la penetración de la luz en los tejidos depende de la longitud de onda (415 y 540 nm). El canal de imagen de 415 nm analiza la fina arquitectura de la superficie de la mucosa y la red capilar superficial aparece como de color pardusco; el canal de imagen de 540 nm analiza los vasos colectores en la profundidad de la mucosa que aparece como un color azulado. Se ha estudiado como la endoscopia NBI puede ayudar a mejorar la precisión del diagnóstico en comparación con la endoscopia con luz blanca en el diagnóstico de ERGE y ERNE; observando en este último un aumento en la vascularización a nivel de la unión esofagogastrica, aunque todavía se necesitan estudios a gran escala para validar los hallazgos endoscópicos [13].

Histología.

Se dice que la biopsia del esófago distal en pacientes con ERGE revela patrones de lesión característicos, aunque inespecíficos, como la hiperplasia de células escamosas y la infiltración de células inflamatorias intraepiteliales, conocidas colectivamente como esofagitis microscópica.

También se ha demostrado que los espacios intercelulares dilatados (EID) están asociados con ERNE.

Diferentes estudios en adultos han evaluado el papel de la biopsia en los casos de ERNE, encontrando una alta incidencia de esofagitis microscópica a pesar de una endoscopia normal, y correlación significativa con EID [14].

Las características histológicas clásicas de la lesión de la mucosa esofágica inducida por ácido incluyen hiperplasia de células basales, elongación de las papilas tisulares, infiltración por neutrófilos y eosinófilos, necrosis, erosión y espacios intracelulares dilatados [15].

Cuando estas características se evalúan sistemáticamente utilizando un sistema de puntuación a priori, puede ser posible diferenciar la ERNE de la pirosis funcional y la hipersensibilidad al reflujo. Sin embargo, estas características no son diagnósticas o patognomónicas de la enfermedad por reflujo de forma aislada, y las pautas sociales recomiendan no utilizar biopsias para diagnosticar la ERGE.

Se están estudiando nuevos marcadores de la mucosa que incluyen la función inflamatoria de las células T, lo que podría sugerir una mediación de la lesión por reflujo basada en citocinas [16].

La evaluación detallada de la biopsia mediante un sistema de puntuación o la evidencia por microscopía electrónica de espacios intercelulares dilatados pueden agregar confianza o refutar un Diagnóstico de ERGE cuando los hallazgos de la monitorización ambulatoria del reflujo son dudosos o no concluyentes

pH-impedanciometría.

El advenimiento de la monitorización de pH-impedancia intraluminal multicanal (MII-pH) ha representado un avance importante en el diagnóstico y tratamiento de la ERGE. Actualmente se está convirtiendo en el nuevo "estándar de oro" para aclarar las diferencias en los síntomas refractarios a los IBP.

El monitoreo de MII-pH permite la detección de reflujos ácidos, débilmente ácidos y débilmente alcalinos, así como diferencia los reflujos líquidos, gaseosos y mixtos, que ahora se considera el mejor método de detección para caracterizar la ERGE, aunque la naturaleza del reflujo o la bilis no se pueden determinar con este método [17].

En la Impedanciometría se aplican los siguientes principios: la conductividad del aire es casi de cero, por lo tanto, el aire tiene una conductividad eléctrica baja y una impedancia elevada. En contraste, la conductividad de un bolo (alimento, saliva, contenido gastroduodenal) es relativamente elevado. El aire, la pared esofágica y el cuerpo son componentes que funcionan como conductores alrededor del catéter y los electrodos. El flujo de la electricidad entre los electrodos es posible debido a las cargas eléctricas producidas por la mucosa, submucosa y la capa muscular esofágica, permitiendo que la entrada de cualquier sustancia en el lumen esofágico (saliva, bolo de alimento o contenido gástrico regurgitado) produzcan cambios en la impedancia. La impedancia entre dos electrodos quiere decir que un canal de la impedancia cambia de características en la conductancia eléctrica dependiendo del material que rodea a estos electrodos y la fase de la onda de contracción [18].

La impedancia disminuye durante el paso de un bolo con alta conductividad (alimento, saliva, contenido gástrico) y se incrementa durante el paso de aire o al momento de la contracción de la pared muscular del órgano. Con registros de alta resolución en el esófago puede distinguirse entre el estado de reposo, de tránsito del bolo y de contracción muscular. Al utilizar canales múltiples en el catéter durante la impedanciometría se puede determinar la dirección del bolo y las contracciones musculares [19].

Indicaciones de la pHimpedanciometría.

Las indicaciones de la monitorización de pHimpedanciometría en niños son medir el RGE y determinar la asociación de síntomas, cuantificar el reflujo en niños que no responden a la terapia y en la investigación.

Es útil para evaluar síntomas extra esofágicos como tos y síntomas respiratorios; se puede realizar dentro o fuera de la terapia y en niños alimentados mediante alimentación continua o en bolo. También es útil para diagnosticar a niños con aerofagia [20].

Descripción del estudio de pHimpedanciometría.

Los componentes principales de los sistemas de monitoreo son un catéter flexible (6 Fr, 2 mm de diámetro) con electrodos de pH, múltiples anillos de impedancia y un dispositivo de registro de datos. El catéter se pasa transnasalmente al esófago y luego se coloca de modo que el electrodo de pH esofágico distal se encuentre en la posición adecuada. Lo ideal es que el paciente esté en ayunas durante 2 a 4 horas (según su edad) antes de la inserción del catéter para evitar inducir el vómito.

El consenso actual para la correcta colocación anatómica del electrodo, es que éste debe colocarse dos cuerpos vertebrales por encima del diafragma como se indica al nivel de la columna vertebral. En los bebés, esta posición puede estimarse mediante el uso de la fórmula de Strobel ($0,252 \times \text{longitud corporal en centímetros} + 5$).¹⁵ Esta fórmula no es tan precisa en niños mayores ya que sobreestima la longitud del esófago. La ubicación del pH distal debe estimarse en 1,5 cm (lactantes), 3 cm (<10 años) o 5 cm (> 10 años) por encima del esfínter esofágico inferior si se coloca endoscópicamente; sin embargo, la confirmación de la posición por radioscopia o rayos X es suficiente.

Análisis e interpretación de resultados.

Una vez completada la grabación, los datos se cargan en el software apropiado. El reflujo líquido se define como una caída en la impedancia a <50% del valor de impedancia de línea base (BI) comenzando en los sensores distales y propagándose hacia arriba por el cuerpo esofágico hasta al menos los siguientes dos sensores proximales. El reflujo gaseoso se define como un aumento rápido y simultáneo de la impedancia a > 3000 ohmios en al menos dos sensores esofágicos distales sin una deglución acompañante. El reflujo puede ser líquido puro, gas puro o una mezcla que contiene características tanto de líquido como de gas.

El reflujo se clasifica como ácido cuando el pH cae <4 , débilmente ácido para un pH entre 4 y 7 o débilmente alcalino si el pH es > 7 . O simplemente podría clasificarse como ácido (pH <4) y no ácido (pH > 4).

La correlación de los síntomas con el reflujo se informa como índice de síntomas (IS), índice de sensibilidad de síntomas (ISS) o probabilidad asociada a síntomas (PAS). El IS se define como el porcentaje de síntomas asociados al reflujo dividido por el número total de síntomas. Debe informarse por separado para cada síntoma y se considera positivo si $IS \geq 50\%$. ISS se define como el número de episodios de reflujo asociados a síntomas dividido por el número total de episodios de reflujo $\times 100\%$. Se considera positivo un valor de $ISS \geq 10\%$ para cada síntoma. PAS utiliza un cálculo estadístico complejo para determinar la correlación de síntomas individuales en cada ventana de 2 minutos del estudio y se considera el método más adecuado para caracterizar los síntomas de asociación y RGE, ya que se ve menos afectado por el número de síntomas y/o el número de episodios de reflujo [21].

Los criterios de RGE anormal según pHimpedanciometría son los siguientes:

ERGE: positivo si se observa alguno de los puntos siguientes:

1. Índice de reflujo: $\geq 10\%$ en pacientes <1 año, o $\geq 5\%$ en pacientes ≥ 1 año
2. Número de RE totales líquidos y mixtos: > 100 en pacientes <1 año, o > 70 en pacientes ≥ 1 año.

Relación significativa entre RGE y síntomas: positiva si se observa alguno de los puntos siguientes:

1. Índice de síntomas (SI) $\geq 50\%$.
2. Probabilidad de asociación de síntomas (SAP) $\geq 95\%$ [22].

Dos métricas novedosas basadas en impedancia, la impedancia de línea de base (IB) y el índice de onda peristáltica inducida por deglución (PSPW) post-reflujo extraído de la impedancia estándar de pH, han demostrado su valor en la segregación de síndromes esofágicos sintomáticos y han aumentado el valor de la impedancia en la monitorización de la impedancia del pH. Tanto estudios in vitro como in vivo han demostrado que los valores de IB reflejan la integridad de la mucosa esofágica, con bajo IB en la lesión de la mucosa inducida por reflujo erosivo y no erosivo en comparación con sujetos normales y correlación positiva con espacios intercelulares dilatados y alteraciones en uniones estrechas inducidas por reflujo. Además, un IB bajo predice la respuesta a la terapia antirreflujo, mientras que un IB alto identifica los síndromes esofágicos funcionales (RH y FH) como distintos de erosivos y NERD, esta medición se realiza tomando el valor promedio en omnios de 3 mediciones de impedancia nocturna de 10 minutos durante el estudio [23,24].

La PSPW consiste en una onda peristáltica primaria llevar bicarbonato salival para neutralizar la acidificación de la mucosa esofágica dentro de los 30 segundos posteriores a un episodio de reflujo detectado en la monitorización de la impedancia del pH, y el índice PSPW refleja la proporción de episodios de reflujo seguidos de un PSPW. Esta métrica es un marcador de la eficacia del aclaramiento químico esofágico, y los estudios iniciales han reportado excelentes características de desempeño para diferenciar los síndromes esofágicos funcionales (RH y FH) de ERGE [25].

Si bien el estudio del comportamiento de la ERNE no es nuevo, en niños aun no encontramos suficientes estudios de relevancia. En otros estudios en adultos Schey y col., se ha demostrado que los pacientes con ERNE tenían una exposición al ácido esofágico nocturno significativamente menor en comparación con los pacientes con esofagitis erosiva de grado C y D. Además, el patrón de exposición al ácido esofágico durante el sueño es similar entre los diferentes grupos de ERGE, donde aquellos con ERNE con prueba de pH anormal tuvieron un nivel similar de exposición al ácido esofágico durante el sueño, con una exposición al ácido esofágico que fue la más alta al comienzo del sueño y se redujo notablemente hacia la mitad del período de sueño. [26]

Los nuevos criterios esofágicos de Roma IV ahora definen una variedad de fenotipos esofágicos no erosivos basados en los resultados de las pruebas de diagnóstico, incluidas las pruebas de pH-impedanciometría de 24 horas. Esto ha sido posible porque se puede cuantificar la carga del reflujo ácido y no ácido mediante el uso de pruebas de impedancia y correlacionar los síntomas informados por el paciente con los eventos de reflujo. De esta manera, los pacientes sintomáticos se pueden caracterizar en 3 fenotipos distintos: (1) aquellos con exposición anormal al ácido esofágico (ERNE), (2) aquellos con exposición normal al ácido esofágico pero una asociación de síntomas positiva al reflujo ácido o no ácido (hipersensibilidad al reflujo), y (3) aquellos con exposición normal al ácido esofágico y una asociación de síntomas negativos (pirosis funcional).

La categorización adecuada de los pacientes en estos subgrupos tiene importantes implicaciones terapéuticas, porque los pacientes de cada categoría pueden responder de manera diferente a las intervenciones médicas y quirúrgicas [8].

TRATAMIENTO

Cuando la ERNE se diagnostica sobre la base de parámetros de reflujo anormales en la monitorización ambulatoria del reflujo, el tratamiento es idéntico al de la ERGE.

Las opciones terapéuticas varían según la presentación clínica y la fisiopatología subyacente, y van desde el uso intermitente de antagonistas del receptor H2 para la enfermedad sintomática no erosiva, hasta IBP diario para la esofagitis erosiva, reparación de la hernia de hiato y ARS en pacientes seleccionados [27].

La ERNE diagnosticada sobre la base de una carga anormal de reflujo en la monitorización ambulatoria del reflujo se asocia con una respuesta sintomática similar de la terapia antirreflujo para la esofagitis erosiva. La supresión de ácido es el pilar de la terapia, y la cirugía antirreflujo tiene un papel definitivo en el tratamiento de los síntomas persistentes atribuidos a ERNE, especialmente cuando la unión esofagogástrica está comprometida. Los enfoques complementarios y la terapia complementaria pueden tener un valor adicional en el tratamiento [28].

Los pacientes con ERNE en los que el ácido es el principal factor patogénico responden con éxito a la terapia con inhibidores de la bomba de protones, mientras que aquellos con esófago hipersensible al reflujo débilmente ácido podrían tratarse con inhibidores del reflujo o cirugía, aunque se requieren más estudios controlados [29].

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia nacional de tercer nivel, en el cual se cuenta con una unidad endoscópica y estudios de monitorización de pH e impedancia luminal para ofrecer diagnóstico de ERGE y sus fenotipos de forma acertada. La literatura internacional menciona aquellas características específicas para el diagnóstico de ERNE y su diferenciación de trastornos esofágicos funcionales. Sin embargo, no existen estudios suficientes a nivel nacional, ni en este instituto, sobre prevalencia ni características por pH-Impedanciometría en el grupo de pacientes pediátricos. La ERNE no se ha caracterizado por completo y sus definiciones y criterios diagnósticos, así como los del ERGE, están incompletos. De hecho, no existe aún un “estándar de oro” para el diagnóstico de ERNE, pero están en investigación otros parámetros enfocados a impedancia esofágica que podrían ayudar en el diagnóstico de estos pacientes.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los hallazgos encontrados en la endoscopia, histología y pHimpedanciometría de niños de 0 a 18 años con Enfermedad por Reflujo No Erosivo del Instituto Nacional de Pediatría?

IV. JUSTIFICACIÓN

Conocer la enfermedad por reflujo gastroesofágico no erosiva nos permitirá saber el comportamiento clínico de estos pacientes, las características en la pHimpedanciometría y de esta forma poder ofrecer un mejor tratamiento, además de establecer las bases para futuras investigaciones.

V. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Describir los hallazgos de endoscopia, histología y pHimpedanciometría de niños de 0 a 18 años con sospecha clínica de Reflujo Gastroesofágico atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

b. Objetivos Específicos

- i. Determinar la frecuencia de Enfermedad por Reflujo No erosivo en nuestra muestra.
- ii. Describir el número de reflujos ácidos, débilmente ácidos y alcalinos medidos por pHmetría y los medidos por impedanciometría.
- iii. Describir el porcentaje de exposición ácida anormal que presentaron los pacientes.
- iv. Determinar frecuencia de positividad para índice de síntomas, probabilidad de asociación sintomática e índice de sensibilidad de síntomas.
- v. Describir la media de la medida de impedancia basal nocturna obtenida durante el estudio.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

a. Tipo de Estudio

Estudio Observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

b. Población Objetivo

Niños de 0 a 18 años con clínica de ERGE y hallazgos endoscópicos de Enfermedad por reflujo no erosivo.

c. Población Elegible

Niños de 0 a 18 años con clínica de ERGE y hallazgos endoscópicos de Enfermedad por reflujo no erosivo, atendidos en el servicio de Gastroenterología del INP.

d. Ubicación del Estudio

Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, México.

e. Criterios de Inclusión

Pacientes de 0 a 18 años de edad a quienes se les haya diagnosticado Enfermedad por reflujo No Erosivo posterior a endoscopia, que cuenten con estudios de pH-impedanciometría.

f. Criterios de Exclusión

Expedientes donde se observe diferencia de más de 3 meses entre el estudio endoscópico y la pH-impedanciometría.

g. Procedimiento

Se revisaron expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Reflujo gastroesofágico (CIE K21), para incluir aquellos pacientes que se realizó endoscopia digestiva alta y estudio de pH-impedanciometría.

Así mismo, se buscó información de bases de datos que cuenta el servicio de Gastroenterología y Nutrición pediátrica sobre imágenes y reportes de estudio de Endoscopia (a partir del 2015 a la fecha) y pH-impedanciometría (desde 2015 a la fecha). Posteriormente se buscaron los reportes de biopsia de esófago y se anotaron los hallazgos histológicos encontrados en la descripción microscópica y el reporte final de cada una. Los datos se recolectaron en un formulario diseñado por el autor (Anexo 2).

VII. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Tipo	Instrumento de medición	Escala de medición
Edad	Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en que se presenta sintomatología de reflujo.	Cuantitativa / Continua	Calendario.	Meses.
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Exploración física.	1. Femenino 2. Masculino
Tos crónica	Tos crónica que se presenta durante un periodo mayor de 3 semanas sin etiología conocida	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
Cianosis	Coloración azul o lívida de la piel y de las mucosas que se produce a causa de una oxigenación	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No

	deficiente de la sangre			
Sibilancias	Ruido inspiratorio o espiratorio agudo que aparece en el árbol bronquial como consecuencia de un espasmo	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
ALTE	Evento que se caracteriza por una combinación de apnea, cambio de coloración, cambio en el tono muscular, ahogo y náuseas	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
Neumonía de repetición	Existencia de 2 o más episodios de neumonía en un año o más de 3 neumonías en cualquier tiempo.	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
Disfagia	Dificultad o imposibilidad de tragar	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
Pirosis	Sensación de dolor torácico asociado con la alimentación	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
Plenitud posprandial	Sensación de llenura luego de una comida común al menos varias veces por semana.	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No

Dolor torácico o retro esternal.	Sensación álgida o molestia localizada en la region media supra diafragmática.	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
Saciedad temprana	Sensación de llenura que impide terminar una comida al menos varias veces por semana.	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica	Historia del Expediente clínico	1. Si 2. No
Hallazgos endoscópicos	Revisión de la mucosa esofágica a través de un endoscopio flexible, sin uso de NBI o cromatografía.	Cualitativa/ Ordinal/ Policotómico a.	Visión directa por medio de endoscopio de la mucosa, con clasificación de lesiones de acuerdo a clasificación de los Ángeles.	1. Normal. 2. Esofagitis A 3. Esofagitis B 4. Esofagitis C 5. Esofagitis D
Toma de biopsia durante endoscopia	Toma de mucosa por medio de pinza de biopsia por el canal de trabajo durante endoscopia	Cualitativa/ nominal/ dicotómica	Endoscopia.	1.Si 2.No
Hallazgos Histológicos	Visualización de laminillas a microscopio de alto poder	Cualitativa/ Ordinal/ Policotómico a.	Visión directa por medio de microscopia de la mucosa esofagica y descripción de hallazgos.	1.Hiperplasia de células basales, 2.Elongación de las papilas 3. Infiltración neutrófilica

				4. Necrosis, 5. Erosión y 6. Reflujo biliar.
Exposición al ácido. (TEA)	O índice de Reflujo. % de exposición al ácido esofágico. Anormal > 10% en <1año, y >5% en >1año	Cuantitativa / Continua	pH- Impedanciometría	Porcentaje %
Episodios de reflujo.	Número de episodios de reflujo tanto ácido como no ácido	Cuantitativa / Continua.	pH- impedanciometría	Número 0-100
# Episodios Ácidos	Número de reflujos con pH < 4	Cuantitativa / Continua	Impedanciometría.	Número 0-100
#Episodios débilmente ácidos	Número de reflujos con pH 4-7	Cuantitativa /Continua	Impedanciometría	Número 0-100
#Episodios débilmente alcalinos	Número de reflujo con pH > 7	Cuantitativa / Continua.	Impedanciometría	Número 0-100
Índice de síntomas. (IS)	Porcentaje de episodios de síntomas asociados con el reflujo. El valor normal es menor a 50% para cada síntoma	Cualitativa/ Nominal/ Dicotómica.	pH- Impedanciometría	Negativo Positivo
Probabilidad de asociación de síntomas (PAS)	La significación estadística de la correlación reflujo-síntoma y se calcula	Cualitativa / Nominal/ Dicotómica	pH- Impedanciometría	Negativo Positivo.

	dividiendo los datos de 24 horas en intervalos consecutivos de 2 minutos. Un valor > 95% es positivo			
Índice de sensibilidad de síntomas (ISS)	Porcentaje de episodios de reflujo asociados con los síntomas. >10% se considera positivo.	Cualitativa/ Nominal / Dicotómica.	pH- Impedanciometría	Negativo. Positivo.
Impedancia basal nocturna.	Línea basal de impedancia medida en 3 periodos de 10 minutos durante el sueño.	Cuantitativa / Continua	pHimpedanciometría	Ohm 0-10 000

VIII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra fue no probabilística, se tomaron todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico con estudio endoscópico y de pH-impedanciometría del periodo comprendido entre 01 enero del 2016 al 01 enero del 2021.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se codificaron de acuerdo a la operacionalización de variables y se ingresaron en una base de datos en el programa IBM SPSS versión 22 para su tabulación y análisis estadístico.

Se utilizó un análisis estadístico univariado para cubrir nuestros objetivos general y específicos donde, las variables cualitativas tales como: sexo: estado nutricional, síntomas, hallazgos en panendoscopia e histología, se describieron

mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa; en tanto, que las variables cualitativas se representaron mediante medidas de tendencia central y dispersión y pruebas de normalidad.

Los datos se presentan en tablas simples de frecuencia, tablas cruzadas y en caso de porcentajes en graficas de pastel o histogramas.

X. RESULTADOS

Del total de expedientes revisados en un período de 5 años, 59 pacientes fueron incluidos en el estudio de los cuales 59.3% tuvieron algún grado de esofagitis de acuerdo a la clasificación endoscópica de los Angeles siendo clasificados como reflujo erosivo (RE), en tanto que 40.7% pacientes se encontraron sin datos de erosión o esofagitis por endoscopia, en quienes se definió la enfermedad por reflujo no erosivo (Tabla 1, Gráfico 1).

De los pacientes con ERNE, 66.7% fueron del sexo masculino y 33.3% del sexo femenino (Tabla 2, Gráfico 2); con una edad media de presentación de 73.58 meses de edad, el 50% se encontraba nutricionalmente eutrófico, mientras que otro 37.5% se encontraba con algún grado de desnutrición (Tabla 3).

En relación a las características encontradas en el estudio de pH-impedanciometría, se obtuvo una media de índice de reflujo de 19.4, media de numero de reflujos ácidos y alcalinos de 63.83 y 29.21 respectivamente. (Tabla 4). Presentando en un 54% un índice de asociación de síntomas positivo y 50% para probabilidad de asociación de síntomas. (Tabla 5).

Los principales síntomas que refirió el paciente y que fueron motivo de monitorización durante el estudio fueron: regurgitación 80%, dolor torácico 65% y vómito 50% principalmente. Sin embargo, después del estudio se determinó que la tos fue el principal síntoma con una asociación positiva con la presentación del reflujo (33% en IAS, 29.2% para PAS). (Tabla 6 y 7).

En cuanto al estudio histopatológico de muestras tomadas por endoscopia en estos pacientes, se observó que a pesar que no se encontró macroscópicamente

lesiones evidentes, en el 79% las biopsias fueron reportadas con algún grado de esofagitis (Tabla 8, Gráfico 3). Solo en 7 pacientes se realizó la descripción microscópica a detalle, de las que en 85.7% se observó infiltrado polimorfonuclear, 71.4% hiperplasia foveolar, 57% infiltrado linfocítico y 42.9% con elongación papilar (Tabla 9).

Al comparar los datos demográficos de estos pacientes con los hallazgos encontrados en la pH impedanciometría y en los reportes histológicos no encontramos alguna relación estadísticamente significativa (Tabla 10)

Por otro lado, tomando en cuenta los datos encontrados tanto en pacientes con RE como ERNE se hizo comparación bivariada de los resultados obtenidos, encontrando en pH-impedanciometría una media de índice de reflujo en RE de 22.9% y para ERNE de 19%, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0.045$). No encontramos diferencias significativas en la comparación de sintomatología presentada en los pacientes (Tabla 11).

En relación con los hallazgos histológicos tanto en RE y ERNE, fueron reportados en 18 biopsias de las cuales, no se encontraron diferencias significativas en los marcadores de hiperplasia foveolar ni elongación papilar. El infiltrado polimorfonuclear fue reportado en el 100% de biopsias asociadas a reflujo erosivo, lo cual fue significativo como marcador de RE, en tanto que, el infiltrado linfocítico fue mayor en biopsias de ERNE lo cual también fue estadísticamente significativo de acuerdo a Chi cuadrado ($p < 0.05$). (Tabla 12, Gráfico 4).

XI. DISCUSIÓN

La enfermedad por reflujo no erosiva como subcategoría de la ERGE se ha investigado en otros países, la frecuencia de presentación de esta enfermedad en este estudio resultó de un 40%, siendo similar a la reportada en otros estudios como el de prevalencia de ERNE de Mahoney et. al, (2017) la cual fue reportada de aproximadamente 30% en la población pediátrica y hasta 60% en adultos.

En nuestro país no encontramos otros estudios o literatura que identificara la prevalencia de esta enfermedad en población pediátrica. Sin embargo, parece que el advenimiento cada vez mayor de los estudios de Ph-impedanciometría han logrado que esta patología sea cada vez más reportada.

La literatura ha demostrado que la fisiopatología en ERNE podría deberse a un tiempo de aclaramiento del ácido mayor, y eventos nocturnos o línea de impedancia basal baja (Bhat, 2006), en nuestro estudio no se logró establecer esa relación ya que aún en pediatría no se cuenta con parámetros establecidos de referencia en cuanto a la impedancia basal nocturna, por otro lado no encontramos cambios estadísticamente significativos en relación al tiempo de aclaramiento, en comparación con reflujo erosivo (RE).

Otro supuesto en la patogenia de la ERNE es el aumento en la hipersensibilidad visceral, en adultos descrito también por la asociación de esta enfermedad con otros síntomas digestivos funcionales como dispepsia o intestino irritable (Knowles, 2008) sin embargo, esto no fue evidenciado en este estudio y no fue reportado el dolor abdominal en el IAS o PAS durante la impedanciometría.

En este estudio, así como en otras publicaciones, no se encontró alguna relación significativa entre el tipo de sintomatología reportada por los pacientes durante el estudio de pH-Impedanciometría, lo cual concuerda con otras investigaciones donde no se ha observado un patrón de síntomas específico que prediga una presentación entre ERNE o RE. Si bien, lo que se ha encontrado, es el impacto en la calidad de vida que generan síntomas extraesofágicos (Savarino 2013).

La medición del reflujo ácido mediante el uso de pH-metría de 24 horas con medición de impedancia proporciona el diagnóstico certero de reflujo patológico; observando en estudios realizados en adultos que puede existir una relación entre el tiempo de exposición al ácido con una mayor incidencia de ERNE (Giacchino et al., 2013), sin embargo, dentro de los parámetros de phimpedanciometría que se midieron en este estudio, observamos amplia variación en el tiempo de exposición al ácido presentado en nuestros pacientes, sin encontrarse relación entre el tiempo y los síntomas reportados, tampoco hubo relación con el tipo de reflujo presentado o con los hallazgos histológicos, lo cual

puede explicarse por el tamaño de muestra obtenido, además de las diferencias que puede existir entre población pediátrica y adultos.

Asimismo, este mismo autor encontró que la mayoría de pacientes con ERNE contaban con correlación significativa entre la exposición anormal al ácido y síntomas digestivos; sin embargo, en un estudio reciente realizado en niños argentinos no se logró establecer esta correlación (Cohen. World Congress of pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition 2021), coincidiendo con lo encontrado en nuestro estudio.

Por otro lado, se encontró una asociación entre un índice de reflujo mayor en pacientes con reflujo erosivo a comparación de aquellos con ERNE, lo cual fue similar en otros estudios encontrados en la literatura por el Dr. Savarino en el 2006 y 2013, por lo que a mayor índice de reflujo podrá haber más probabilidad de encontrar erosión en la mucosa esofágica.

Si bien los mecanismos de generación de síntomas no se comprenden completamente en pacientes con ERNE, la presencia de esofagitis microscópica parece tener un papel relevante, lo cual se ha demostrado sobre todo con la medición de microscopia electrónica, lo cual fue difícil de demostrar en nuestro estudio por no contar con el recurso de microscopia electrónica.

También, se pudo evidenciar la presencia de marcadores histológicos en pacientes con reflujo dentro de los que el infiltrado por neutrófilos fue el más frecuente para RE y el infiltrado linfocítico para ERNE; sin embargo, este estudio fue limitado por el poco número de muestras obtenidas; aunque en la descripción histológica en la mayoría de los pacientes con ERNE (60%) se observó algún grado de infiltración linfocítica, sin embargo, estos hallazgos también se encontraron en paciente con RE. Siendo coincidente con lo reportado en otros estudios de investigación donde no se ha encontrado marcadores patognómicos que diferencien entre uno y otro grupo (Dunbar, 2016).

Otros marcadores histológicos como la hiperplasia de la zona basal, elongación papilar y espacios intercelulares dilatados han sido sistemáticamente reportados con más frecuencia en ERNE, sin embargo como ya se mencionó previamente, estos requirieron de técnicas avanzadas de microscopía, además de la limitante de encontrar diferencias en su medición.

Finalmente, dada la poca evidencia sobre la presentación, evolución y respuesta a tratamientos en los pacientes pediátricos con ERNE, parece útil que se amplie la base de datos que hemos logrado con este estudio. Así mismo recordar que la categorización de la enfermedad puede ser difícil en este grupo de edad ya que por definición requiere de la realización del estudio endoscópico, y por otro lado, la alta prevalencia de medicación por reflujo en los primeros meses de vida a los que pueden estar sujetos nuestros pacientes (Consenso de Vevey, 2009).

XII. CONCLUSIONES

De acuerdo con los datos reportados previamente, encontramos que la frecuencia de presentación de reflujo no erosivo en nuestro hospital es similar a la reportada en el resto del mundo.

Por lo que, niños con reflujo gastroesofágico patológico tendrán la presentación de Enfermedad por reflujo no erosivo hasta en un 30-40%.

Así mismo, acorde con lo reportado en la literatura mundial, en nuestro medio la presentación clínica de estos pacientes es heterogénea, por lo que no podremos predecir de acuerdo a los síntomas si el paciente cursa con esta enfermedad.

Los hallazgos endoscópicos no mostrarán daño en la mucosa esofágica para dar el diagnóstico de esta patología, aunque bien puede en un futuro esto ser modificado por la presencia de técnicas avanzadas endoscópicas con tinciones, magnificación o cromoendoscopía.

Marcadores histológicos en ERNE más reportados son: infiltrado linfocítico, elongación papilar, hiperplasia foveolar o la zona basal, espacios intercelulares dilatados; siendo estos últimos, solamente evidenciados mediante microscopía electrónica, sin embargo, parece que esta técnica es poco aplicable en la práctica clínica.

Aún hay poca evidencia del comportamiento de esta enfermedad, así como su evolución y la respuesta al tratamiento, por lo que consideramos que con este estudio sentamos la base para una línea de investigación a futuro, en el que aún

queda como interrogantes: la respuesta a tratamiento en pacientes pediátricos con ERNE en México o la evolución a largo plazo en la que podríamos definir si esta patología es parte de la historia natural de la ERGE y que terminará con la manifestación de un RE.

XIII. ANEXOS

Anexo 1. Tablas y gráficos.

Tabla 1. Frecuencia por Tipo de reflujo.

TIPO DE REFLUJO	Frecuencia	Porcentaje
RE	35	59.3
ERNE	24	40.7
Total	59	100

Gráfico 1. Tipo de Reflujo

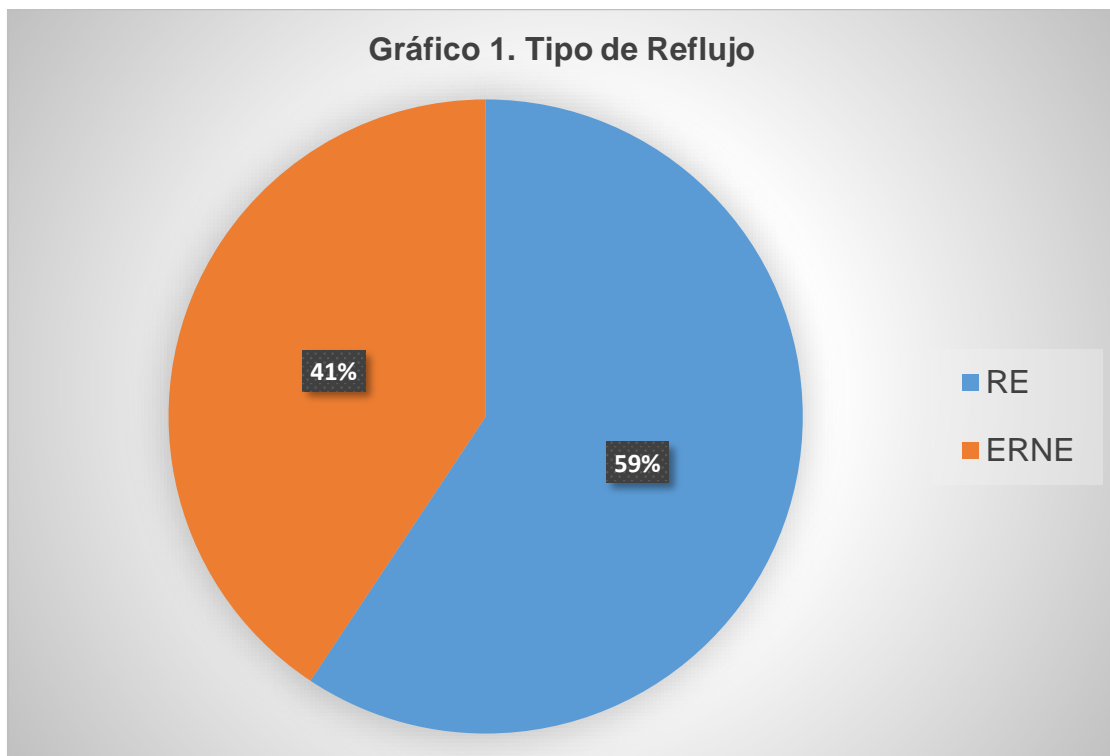


Tabla 2. Frecuencia por Sexo.

ERNE	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	16	66.7
Femenino	8	33.3
Total	24	100

Gráfico 2. Frecuencia por Sexo.

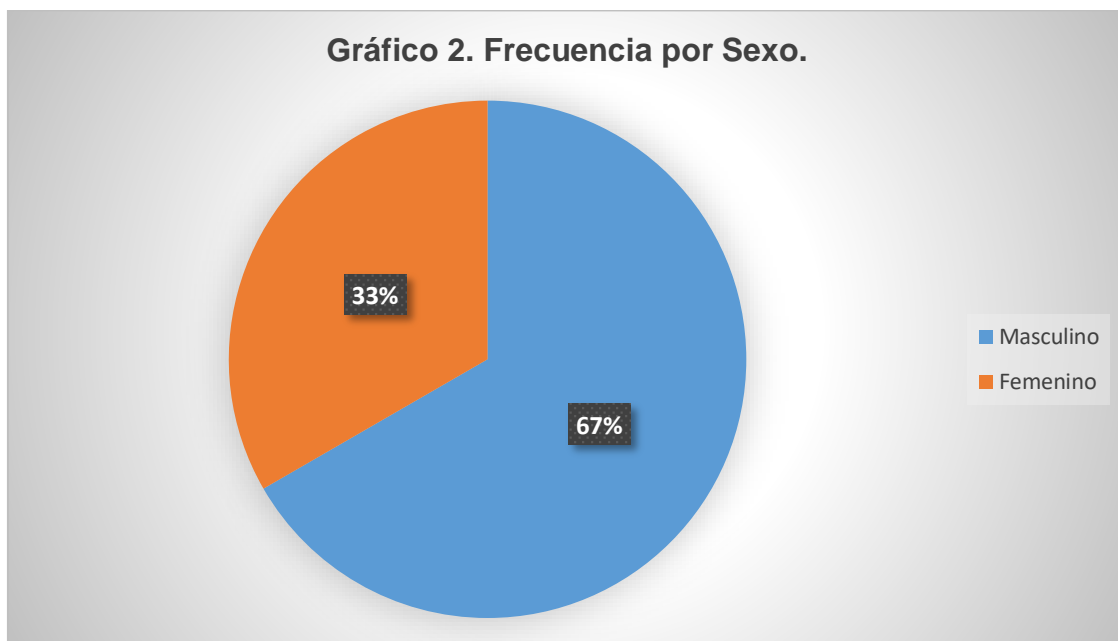


Tabla 3. Estado nutricional.

Estado nutricional	Frecuencia	Porcentaje
Desnutrición leve	3	12.5
Desnutrición moderada	3	12.5
Desnutrición severa	3	12.5
Eutrófico	12	50
Sobrepeso	2	8.3
Obesidad	1	4.2
Total	24	100

Tabla 4. pH-impedanciometría

	INDICE REFLUJO	No. REFLUJOS ACIDOS	No. REFLUJOS ALCALINOS	TIEMPO ACLARAMIENTO
Media	19.400	63.83	29.21	101.69
Desv. Desviación	23.8797	40.486	36.205	94.314
Mínimo	1.3	0	0	0
Máximo	107.7	164	118	435

Tabla 5. Frecuencia IAS y PAS.				
	Frecuencia		Porcentaje	
	IAS	PAS	IAS	PAS
POSITIVO	13	54.2	12	50
NEGATIVO	11	45.8	12	50
Total	24	100	24	100

Tabla 6. Frecuencia de síntomas con IAS			
		Frecuencia	Porcentaje
SINTOMA	NINGUNO	5	20.8
	TOS	8	33.3
	REGURGITACIÓN	5	20.8
	SANDIFER	2	8.3
	SIBILANCIAS	1	4.2
	RUMIACIÓN	1	4.2
	VOMITO	1	4.2
	BRONCOESPASMO	1	4.2
	Total	24	100.0

Tabla 7. Frecuencia de síntomas con PAS			
		Frecuencia	Porcentaje
SINTOMA	NINGUNO	9	37.5
	TOS	7	29.2
	DOLOR TORACICO	1	4.2
	VOMITO	2	8.3
	REGURGITACIÓN	4	16.7
	VÓMITO Y REGURGITACIÓN	1	4.2
	Total	24	100.0

Tabla 8. Frecuencia reporte histológico.					
Reporte histológico.		Frecuencia	%	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ESOFAGITIS	NO	5	20.8	20.8	20.8
	AGUDA	7	29.2	29.2	50.0
	CRÓNICA	12	50.0	50.0	100.0
	Total	24	100.0	100.0	

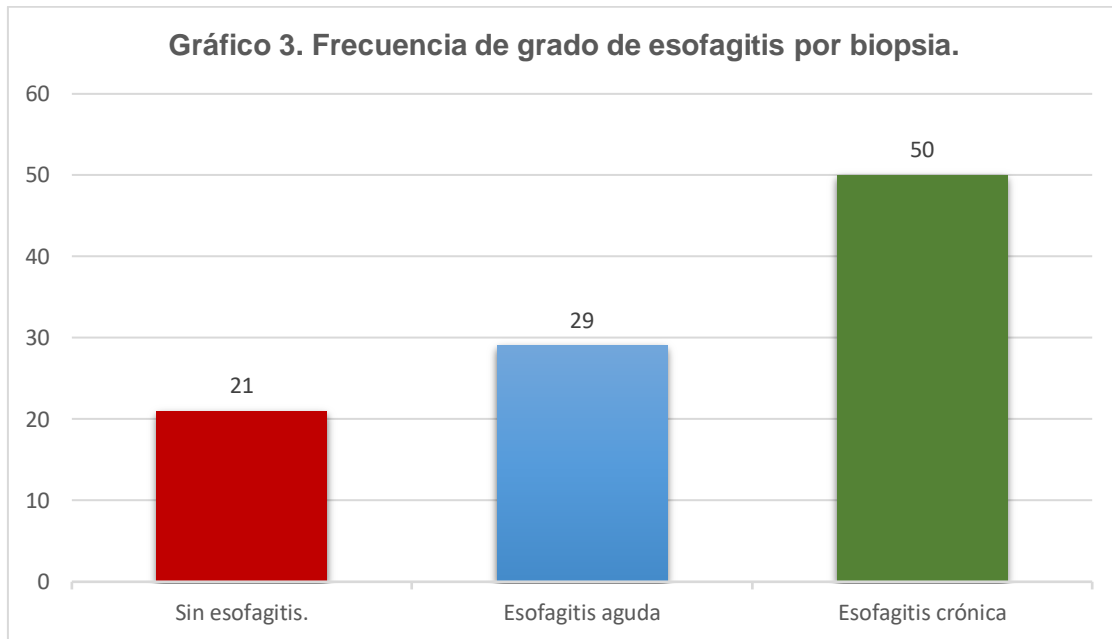
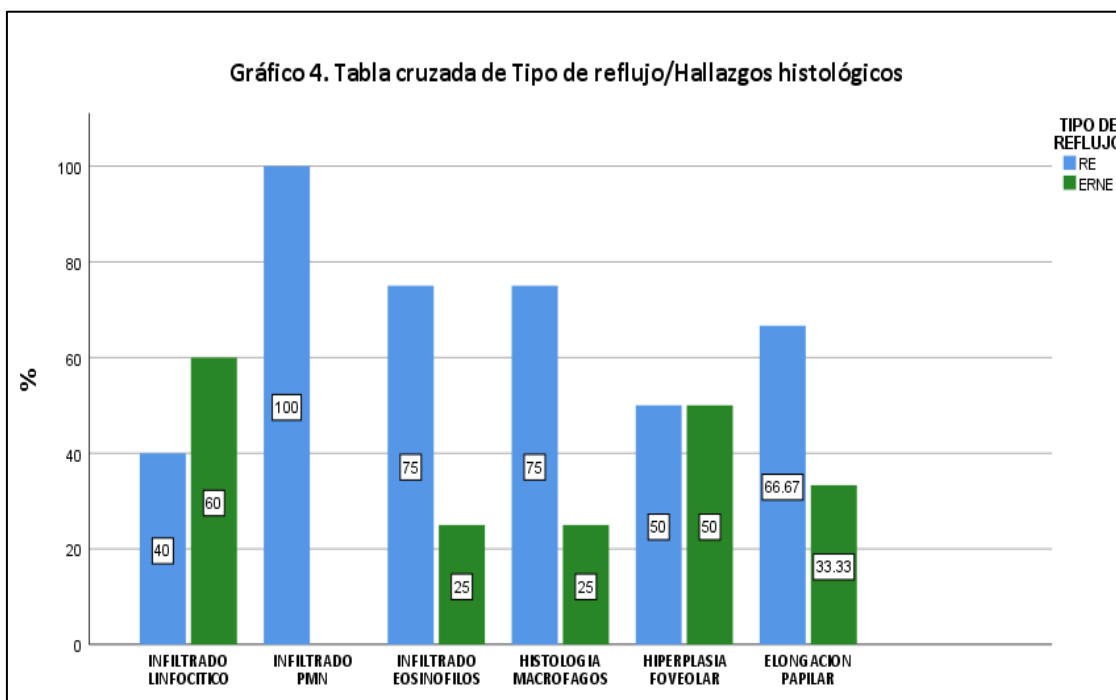


Tabla 9. Frecuencia en marcadores histológicos				
	Infiltrado linfocitario	Infiltrado polimorfonuclear	Hiperplasia foveolar	Elongación papilar
Frecuencia	4	6	5	3
Porcentaje	57.1	85.7	71.4	42.9

Tabla 11. Comparacion de RE y ERNE			
Parámetro	RE	ERNE	P (Mann-Whitney)
Edad (meses)	82.94	75.91	0.775
Índice de reflujo (%)	22.985	19.604	0.048
Aclaramiento (minutos)	111.9	106.11	0.622
# Eventos de reflujo por impedancia.	59.70	59.43	0.887

Tabla 12. Tipo de reflujo y hallazgo histológico.						
REFLUJO	INFILTRADO LINFOCITICO	INFILTRADO PMN	INFILTRADO EOSINOFILOS	HIPERPLASIA FOVEOLAR	ELONGACION PAPILAR	
RE	2	6	3	5	2	18
	40.0%	100.0%	75.0%	50.0%	66.7%	
ERNE	3	0	1	5	1	10
	60.0%	0.0%	25.0%	50.0%	33.3%	
Total	5	6	4	10	3	28



Pruebas de chi-cuadrado de Pearson

		ERNE
INFILTRADO_LINFOCITICO	Chi-cuadrado	5.727
	df	1
	Sig.	.017 ^{*,b}

*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel .05.

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

Expediente			
Número de hoja de recolección de datos			
Edad	Meses		
Sexo	Femenino		
	Masculino		
Tos crónica	Si () No ()		
Cianosis	Si () No ()		
Neumonías de repetición	Si () No ()		
Sibilancias	Si () No ()		
ALTE (Apparent Life treating event)	Si () No ()		
Regurgitación	Si () No ()		
Disfagia	Si () No ()		
Pirosis	Si () No ()		
Plenitud	Si () No ()		
Llenura posprandial	Si () No ()		
Dolor retroesternal	Si () No ()		
REPORTE ENDOSCÓPICO	Clasificación		
REPORTE HISTOLÓGICO	hallazgos		
PHIMPEDANCIOMETRIA.			
Episodios ácidos totales	Número de episodios		
Reflujo ácido	Número de episodios		
Reflujo debilmente ácido	Número de episodios		
Reflujo no ácido	Número de episodios		
Índice de síntomas	Positivo ()		
	Negativo ()		
Probabilidad de asociación de síntomas	Positivo ()		
	Negativo ()		
Índice de sensibilidad de síntomas	%		

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Ramírez M., et al. Consenso médico quirúrgico para el manejo de niños con reflujo gastroesofágico. *Rev. Gastroenterol Mex.* 2003, 68(3); 223-234.
2. Vandenplas Y., Rudolph CD., Di Lorenzo C., et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49:498-547.
3. Perez M., Martinez C., Alvarez C. Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico. *An Pediatr Contin.* 2013;11(1):1-10.
4. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554
5. Gupta S., Hassall E., Chiu YL., Amer F., Heyman M. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. *Dig Dis Sci.* 2006;51:858-63.
6. Vakil N., Van Zanten S., Kahrilas P., Dent J., Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(1);1900-1920.

7. Hershcovici T., and Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD), an Update. *J Neurogastroenterol Motil.* 2010; 16 (1): 8-21
8. Mahoney LB., Nurko S., Rosen R. The Prevalence of Rome IV Nonerosive Esophageal Phenotypes in Children. *J Pediatr.* 2017; 189:86-91.
9. Carmona R. Enfermedad por reflujo No erosiva. *Rev Gastroenterol Mex,* 2010: 75(1): 1-9.
10. Bhat YM., Bielefeldt K. Capsaicin receptor (TRPV1) and non-erosive reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18;263-270.
11. Lundell LR., Dent J., Bennett JR., et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999; 45: 172-80.
12. Chu C., Du Q., Li C., Zhang L., Zhou X., et al. Ambulatory 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and high resolution endoscopy distinguish patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *PLoS One.* 2017 Apr;12(4):1-10.
13. Liu YW., Wu JF., Chen HL., Hsu HY., Chang MH., Hsu WC., Tseng PH., et al. The Correlation between Endoscopic Reflux Esophagitis and Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Children. *Pediatr Neonatol.* 2016 Oct; 57(5):385-389.
14. Arul P., Phansalkar M., Alexander T., Padhi S., Vinoth B. Endoscope versus microscope in the diagnosis of esophageal non-erosive reflux disease: a study of 71 cases. *Malays J Pathol.* 2014;36(3):181-188.
15. Krugmann, J., H. Neumann., M. Vieth., et al. What is the role of endoscopy and oesophageal biopsies in the management of GERD? *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2016. 27: 373–385.
16. Dunbar, K.B., A.T. Agoston, R.D. Odze, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA* 2016. 315: 2104–2112.

17. Toro M., Gomez M., Cervantes B., et al. Impedanciometría esofágica para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico en niños. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:43-49
18. Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis* 2008;40:161–6.
19. Tolín H., Álvarez C., Sánchez S. Impedanciometría intraluminal multicanal esofágica: indicaciones y técnica. *An Pediatr Contin.* 2013;11(2):110-6.
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. NICE guideline (NG1) 2015.
21. Mutalib M., Rawat D., Lindley K., et al. BSPGHAN Motility Working Group position statement: paediatric multichannel intraluminal pH impedance monitoring-indications, methods and interpretation. *Frontline Gastroenterol.* 2017;8(3):156-162.
22. Fukahori S., Kawahara H., Oyama T., et al. Standard protocol devised by the Japanese Pediatric Impedance Working Group for combined multichannel intraluminal impedance-pH measurements in children. *Surg Today.* 2020;50(7):664-671.
23. Borrelli O, Salvatore S, Mancini V, et al. . Relación entre los niveles de impedancia inicial y la integridad de la mucosa esofágica en niños con enfermedad por reflujo erosiva y no erosiva . *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 828 – e394
24. Frazzoni, M., N. de Bortoli, L. Frazzoni, et al. Impedance-pH monitoring for diagnosis of reflux disease: new perspectives. *Dig. Dis. Sci.* 2017. 62: 1881–1889.. 41
25. Frazzoni M, Savarino E, de Bortoli N, Martinucci I, Furnari M, Frazzoni L, Mirante VG, Bertani H, Marchi S, Conigliaro R, Savarino V. Analyses of the Post-reflux Swallow-induced Peristaltic Wave Index and Nocturnal Baseline Impedance Parameters Increase the Diagnostic Yield of

- Impedance-pH Monitoring of Patients With Reflux Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):40-6
26. Schey R, Shapiro M, Navarro-Rodriguez T, et al. Comparison of the different characteristics of sensed reflux events among different heartburn groups. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:699-704.
27. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):302-318.
28. Gyawali CP, Azagury DE, Chan WW, Chandramohan SM, Clarke JO, de Bortoli N, Figueredo E, Fox M, Jodorkovsky D, Lazarescu A, Malfertheiner P, Martinek J, Murayama KM, Penagini R, Savarino E, Shetler KP, Stein E, Tatum RP, Wu J. Nonerosive reflux disease: clinical concepts. *Ann N Y Acad Sci*. 2018 Dec;1434(1):290-303.
29. De Bortoli N, Ottonello A, Zerbib F, Sifrim D, Gyawali CP, Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann N Y Acad Sci*. 2016 Sep;1380(1):218-229.