

# Reflujo gastroesofágico en prematuros

Dr. Freddie Rybertt

Neonatologo HPM

# Definición

---

- Es el paso de contenido gástrico a esófago, es un proceso fisiológico común, que se resuelve con crecimiento y maduración.

# Introducción



# Prevalencia

Prevalencia real es desconocida

En prematuros varia entre 10 a 22% (2-88%)

Tratamiento medico varía entre 24 a 37%

Duración hasta 10 meses

Efecto adverso de tratamientos

Prolonga la hospitalización

# Definiciones comunes asociadas a RGE



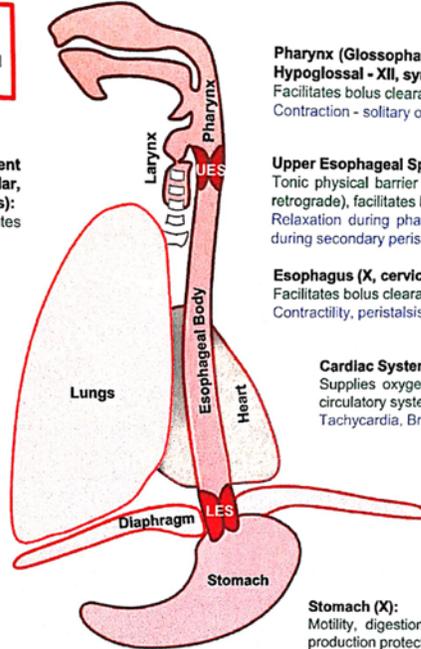
**LEGEND**

**Region (Nerves):**  
 Function of Region  
 Reflexes evoked upon esophageal provocation as in GER

**Larynx (Superior and recurrent laryngeal nerves, X, Mandibular, Facial, C1 - C2, sympathetic nerves):**  
 Protects lower airways facilitates respiration and phonation.  
 Glottal closure, stridor

**Respiratory System (Phrenic, X via anterior and posterior pulmonary plexuses):**  
 Facilitates respiration  
 Cough, bronchospasm

**Diaphragm (Phrenic):**  
 Rostral diaphragm primarily for respiration, crural diaphragm for respiration and contributes to LES function.  
 Inhibition during LES relaxation



**Pharynx (Glossopharyngeal - IX, Vagus - X, Hypoglossal - XII, sympathetic nerves):**  
 Facilitates bolus clearance  
 Contraction - solitary or multiple

**Upper Esophageal Sphincter, UES (IX, X):**  
 Tonic physical barrier against aspiration (anterograde or retrograde), facilitates bolus clearance  
 Relaxation during pharyngeal swallowing, or contraction during secondary peristalsis and/or presence of GER

**Esophagus (X, cervical and thoracic sympathetic trunk):**  
 Facilitates bolus clearance, buffers acid  
 Contractility, peristalsis, pain

**Cardiac System (X, sympathetic plexuses):**  
 Supplies oxygen and nutrients to organs via circulatory system  
 Tachycardia, Bradycardia

**Lower Esophageal Sphincter, LES (X):**  
 Tonic physical barrier against gastric contents, facilitates bolus clearance  
 Relaxation during swallowing (pharyngeal swallowing and secondary peristalsis). TLESRs and SLESRs are potential mechanisms of GER

**Stomach (X):**  
 Motility, digestion, absorption, acid production protects against infection  
 Increased intrabdominal pressure is a potential mechanism for GER

**Fig. 1. Neuroanatomic relations and neurophysiologic functions within the aerodigestive tract: implications for causal and ameliorating mechanisms of gastroesophageal reflux. Each anatomic region with corresponding nerves are listed in black bold text, region function in green text, and potential response to refluxate in blue text. Note that responses to esophageal provocation can manifest as symptoms, and these can be from the direct effects of the stimulus (Reflux Theory) regionally, or from the sensory-motor effects (Reflex Theory).**

# Esofago

Facilita el pasa del bolo

Compuesto de musculatura estriada en su parte proximal y de musculatura lisa en su parte distal

Mide aproximadamente 6,5 cms en recién nacido de termino

Funciones complejas del EEI están mediadas por mecanismo de transmisión excitatorios e inhibitorios a nivel de unión gastroduodenal

# Esfinter esofágico inferior

Su largo es de 0,8 a 1 cm entre las 33 a 36 cms.

Junto con las fibras musculares lisas del estomago (string lines) forman y mantienen la integridad de la unión gastroesofágica.

Puede ser hipo o hipertónico

Se relaja en relación a la deglución o peristalsis.

En condiciones normales la relajación normal es de 4,5 seg

Relajación termina cuando aparece el peristaltismo esofagico

# Principales mecanismos presentes en RGE en prematuros.

- Aumento de presión intraabdominal
- Vaciamiento gástrico enlentecido
- Inflamación y daño tisular esofágico
- Esfínter esofágico inferior hipotónico
- TLESR

# Aumento de presión intraabdominal

- Se observa inmediatamente posterior a alimentación
- Asociada a presencia de sonda nasogastrica

# Vaciamiento gástrico enlentecido

- Poca evidencia de que vaciamiento gástrico enlentecido provoque RGE.
- Aunque ha sido foco de tratamiento, eritromicina, domperidona metoclopramida

# Inflamación y daño tisular esofagico

- La exposición prolongada de ácidos gástricos, se asocia a esofagitis.
- Aumento de episodios de RGE
- Disminución del clearance esofagico
- Aumento de prevalencia de síntomas aerodigestivos

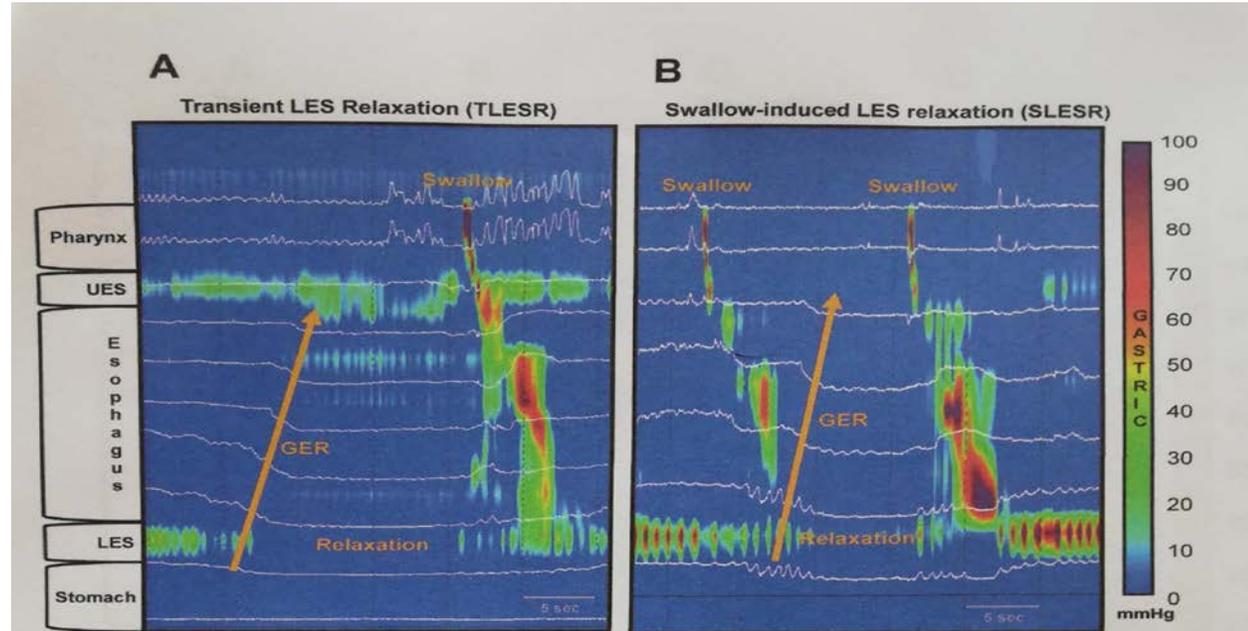
# Mecanismos de protección esofágica

- Al parecer los mecanismos de protección esofágica incluyendo el reflejo peristáltico anterógrado en respuesta a ácido se mantiene

# TLESR

- Principal mecanismo de RGE en prematuros
- Frecuentes en recién nacidos sanos pero aumentan en aquellos con RGE patológico
- Puede estar afectada por la posición corporal
- Asociado a falla peristáltica esofágica aumenta la posibilidad de RGE
- Estimulación de las vías GABA inhibe los episodios de TLESR.

# TESLR



**Fig. 2.** Important causal and protective mechanisms for GER in infants. UES and LES are the upper and lower esophageal sphincter, respectively. Depicted is high-resolution impedance manometry with white lines representing impedance (a measurement method to detect bolus direction) and colored plots representing esophago-pressure topography (a measurement method to detect swallowing activity with low pressures in *blue* and high pressures in *purple*). Common mechanisms of GER events in infants include: (A) TLESR, the primary mechanism of GER is characterized by spontaneous prolonged LES relaxation (>10 seconds) with retrograde bolus (GER) detected by impedance drop. The GER may trigger peristaltic reflexes (swallowing) to facilitate clearance, and/or symptoms. (B) SLESR is characterized by LES relaxation with pharyngeal activity and often poor esophageal propagation. Note the second peristaltic sequence with complete esophageal propagation facilitates bolus clearance (return to impedance baseline).

# Diagnostico

- El diagnostico actual y tratamiento del reflujo se basa principalmente en signos clínicos y cambios conductuales, mas que en exámenes específicos.

# Sintómas y signos

- Enfermedad de RGE: alteraciones conductuales: llanto excesivo, irritabilidad, postura.
- Relacionados a disfagia: rechazo y pobre alimentación oral, mal incremento ponderal.
- Cardiopulmonares: apnea, bradicardia, desaturación
- Otros: congestión nasal, sinusitis, otitis media recurrente, anemia

# Complicaciones

- Esofagitis
- Constricción
- Neumonía aspirativa
- Síntomas nasofaríngeos o laríngeos, otitis media recurrente.

# Diagnostico

- Múltiples métodos
  - Rx eed
  - Ph metría
  - Pepsina en saliva
  - Impedanciometria esofagica

# Rx EED

- Demuestra episodios de RGE
- No puede diferenciar entre episodios de RGE clinicamente significativo o no

# pH metría

- Usados en niños y adultos
- Mide pH porción inferior del esofago
  - Numero total de episodios
  - Episodios mas prolongado
  - Indice de reflujo, porcentaje del tiempo con pH < 4
    - > 7 anormal
    - < 3 normal
    - 3 a 7 indeterminado

# pH metría

- No es método diagnóstico para prematuro
- pH > 4 por alimentaciones frecuentes y pH base más alto
- pH no se correlaciona con severidad de los síntomas

# Pepsina y pH orofaríngeo

- Pueden correlacionarse con reflujo ácido
- Se desconoce si se asocian a severidad de los síntomas

# Impedanciometría

- Metodo mas confiable para detectar RGE
- Frecuentemente asociada a pH metría
- Mide la impedanciometría eléctrica, multiples electrodos
- Permite evaluar movimientos de fluidos, solidos o aire
- Permite diferenciar el sentido del fluido, anterógrado o retrogrado
- Altura del reflujo retrogrado
- Metodo confiable y reproducible

# Impedanciometria

- Alonso et al.
- Impedanciometria de 24 hrs
- RNPT EG promedio 32 semanas, sanos
  - 71 episodios de RGE en 24 hrs
  - 25,4% fueron acidos
  - 72,9% fueron levemente acidos
  - 2,7% fueron alcalinos
  - pH gastrico  $> 4$  70% del tiempo
  - Los episodios de RGE fueron mas frecuentes durante periodos de alimentación.

# Apnea, Bradicardia y Desaturación

- Prematuros tiene un hiperreactividad laríngea a estímulos quimiorreceptivos.
- Todos los prematuros tienen cierto grado de reflujo.
- Tto. Farmacológico del reflujo disminuirían estos episodios
  - No existe correlación entre el episodio de reflujo y apnea.
  - RGE no prolonga o empeora la apnea

# Displasia broncopulmonar

- Relación difícil de demostrar entre DBP y RGE
  - RNPT con DBP tienen un aumento de pepsina en contenido traqueal
  - Concentraciones mas alta de pepsina se relaciona con mayor severidad de DBP
  - Medición de pepsina en lavado bronquioalveolar es de poca sensibilidad y especificidad para detectar de aspiracion relacionada a RGE
- 
- Farhath S, He Z, Nakhla T, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2008;121(2).

# DBP y RGE

- Akinola et al
- No existe relación entre DBP y RGE evaluado por pHmetría

# DBP y RGE

- Estudio pequeño comparando prematuros con DBP y sanos, con síntomas atribuibles a RGE, mediante impedanciometría y pH metría.
- 12 RN con DBP, 34 RN sanos
- Tienen igual número de episodios de RGE documentados
- Menos del 10% de los eventos confirmados se asociaron a síntomas de RGE
- Pacientes con DBP tienen más episodios ácidos, que si estaban asociados a síntomas de RGE (9 vs 4,9)
- Nobile S, Noviello C, Cobellis G, Carnielli VP. Are infants with bronchopulmonary dysplasia prone to gastroesophageal reflux? A prospective observational study with esophageal pH-impedance monitoring. *J Pediatr.* 2015;167(2): 279–285.e1

# Tratamiento

- Prematuros reciben con frecuencia tto tanto farmacológico como no farmacológico.
- Falta información sobre resultados a corto y largo plazo
- No existen estudios doble ciego prospectivos
- A pesar de esto siguen aumentando el tto antireflujo en prematuros

# Tratamiento

- Manejo no farmacologico
  - Elevar cabecera de cuna
    - Poco efectivo en disminuir episodios RGE en menores
  - Decubito lateral izquierdo vs decubito lateral derecho
    - Decubito lateral izquierdo disminuye episodios de TLESR y episodios de RGE
    - Decubito lateral derecho mejora vaciamiento gastrico
    - Wijk et al, sugiere DLD 1 hora y luego DLI 1 hora

# Estrategias alimentarias

- Omari et al: alimentación horario comparado con alimentación cada 2 a 3 hrs, menores episodios de RGE, pero aumento de episodios de RGE ácido.
- Jadcherla et al: AEG a flujos bajos, hay menores episodios de RGE, demostrado por impedanciometría y pH metría.
- No hay estudios prospectivos entre AEC y bolos en relación a los severidad de los síntomas de RGE

- Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut*. 2002;51(4): 475–479

Jadcherla SR, Chan CY, Moore R, Malkar M, Timan CJ, Valentine CJ. Impact of feeding strategies on the frequency and clearance of acid and nonacid gastroesophageal reflux events in dysphagic neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(4):449–455

# Manejo farmacologico

- Prokineticos
- Alginato de Na
- Bloqueadores de receptores H2
- Inhibidores de la bomba de protones

# Prokineticos

- Domperidona, Metoclopramida, Eritromicina
  - Aumentan vaciamiento gastrico, reducen regurgitaciones y aumentan tono del esfínter esofágico inferior
  - Efectos adversos
    - Estenosis del piloro, arritmia → Eritromicina
    - Efectos adversos neurológicos → Domperidona, metoclopramid
  - Faltan estudios prospectivos
- Hibbs AM, Lorch SA. Metoclopramide for the treatment of gastroesophageal reflux disease in infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2006;118(2):746–752
- Corvaglia L, Monari C, Martini S, Aceti A, Faldella G. Pharmacological therapy of gastroesophageal reflux in preterm infants. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:714564

# Alginato de sodio

- Alginato de sodio combinado con bicarbonato de sodio (gaviscon)
  - Barrera física de la mucosa gástrica y esofágica
  - En prematuros disminuye de episodios de RGE ácido, regurgitación y tiempo de exposición esofágica al ácido
  
- Atasay B, Erdevé O, Arsan S, Türmen T. Effect of sodium alginate on acid gastroesophageal reflux disease in preterm infants: a pilot study. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(11):1267–1272

# Bloqueadores de receptores H2

- Ranitidina, Famotidina

- Disminuyen la producción de ácido clorídico
- Aumentan pH gástrico y disminuyen reflujo ácido
- No se ha estudiado la respuesta a los síntomas en prematuros
- Aumentan incidencia de ECN, infecciones tardías y muerte
- Probable alteración del microbioma

Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association

of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117(2). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/2/e137](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/2/e137)

Terrin G, Passariello A, DeCurtis M, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*. 2012;129(1). Available at: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/129/1/e40](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/129/1/e40)

Gupta RW, Tran L, Norori J, et al. Histamine-2 receptor blockers alter the fecal microbiota in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(4):397–400

# Inhibidores de la bomba de protones

- En niños mayores hay riesgo mayor de sobrecrecimiento bacteriano, gastroenteritis y neumonía
- Similares riesgo a uso de bloqueadores H2 en prematuros
- En prematuros logra mantener pH gástrico sobre 4
- No logra disminuir los signos clínicos de RGE en prematuros.
- Mayores riesgos en uso de lanzopral

Orenstein SR, Hassall E, Furmaga- Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants

with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009; 154(4):514–520.e4

# Conclusiones

- RGE es universal en prematuros
- Proceso fisiológico secundario a frecuentes episodios de TSELR
- Se resuelve con maduración
- La mayoría de los episodios de RGE en prematuro son débilmente ácidos
- La asociación temporal entre síntomas y RGE no se ha demostrado mediante pH metría e impedanciometría
- Hay poca información sobre la relación entre reflujo y DBP
- Marcada variabilidad en el diagnóstico
- Prematuros con RGE diagnosticado con clínica son frecuentemente tratados con bloqueadores de ácido

Ninguno quedo con reflujo

