

Síndrome de aspiración recurrente

Manuel Sánchez-Solís

Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

El ingreso de material extraño en la vía respiratoria es un suceso frecuente que puede resultar mortal y cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas dependiendo del material aspirado y de la cantidad del mismo. La paleontología actual¹ considera que uno de los puntos capitales de la evolución de nuestra especie es la posición en que se encuentra la laringe, más baja en el cuello respecto al resto de los mamíferos. Este descenso evolutivo tiene como fin disponer de un aparato fonatorio, esencial en el *homo sapiens* ya que nos permite hablar. El tributo a esa posición laríngea es que, a pesar de que existen mecanismos protectores, hace mucho más fácil la aspiración hacia la vía respiratoria.

La aspiración de pequeños volúmenes, no detectables radiológicamente (microaspiración), puede desencadenar consecuencias fisiopatológicas, especialmente cuando el proceso es repetitivo. En ocasiones no tiene manifestaciones clínicas (aspiración silente), aunque en la mayoría hay hallazgos como crisis de apnea, episodios recurrentes de estridor, tos crónica, asma, neumonías recurrentes e incluso bronquiectasias.

ETIOLOGÍA

Ciertas patologías y circunstancias del niño son factores predisponentes o facilitadores del síndrome aspirativo²⁻⁴

(tabla 1) que de no ser identificadas para establecer el tratamiento adecuado, permitirán el paso frecuente y repetitivo bien de contenido gástrico, bien de orofaringe.

CONSECUENCIAS

Un grupo de niños tienen una historia de tos y atragantamiento claramente relacionada con la alimentación; otros, sin embargo, tienen una forma con escasa sintomatología, especialmente aquellos con el reflejo tusígeno abolido o disminuido. En recién nacidos y lactantes pequeños puede haber apnea y bradicardia y ser diagnosticados de episodio aparentemente letal⁵.

El síndrome aspirativo recurrente se ha relacionado con laringotraqueomalacia⁶ y puede ser causa de estridor⁷.

La tos crónica es también una manifestación de la aspiración recurrente de poco volumen, pacientes en los que sólo en unas pocas ocasiones la aspiración es significativa manifestándose con sibilancias, y ocasionalmente con neumonía⁸ por lo que pueden ser diagnosticados de asma, aunque la relación entre asma y microaspiraciones, al menos en el caso de reflujo gastroesofágico (RGE), está aún en discusión⁹.

Algunos enfermos tienen complicaciones como neumonías recurrentes o atelectasias^{10,11}. Finalmente también se ha considerado causa de bronquiectasias^{12,13}.

TABLA 1. Causas de aspiración recurrente (en cursiva las causas más frecuentes)

Causas anatómicas	Causas neuromusculares	Otras
Atresia de coanas	<i>Parálisis cerebral</i>	Prematuridad
Micrognatia	Parálisis de IX par	Aspiración por agotamiento
Síndrome de Pierre-Robin	Parálisis de cuerdas vocales	Acalasia cricofaríngea
Síndrome de Goldenhar	Hidrocefalia	Traqueostomía
Síndrome de Treacher-Collins	Síndromes de hipertensión intracraneal	Sonda nasogástrica
Macroglosia	Disautonomía familiar	
Síndrome de Beckwith-Biedeman	Síndrome de Möebius	
Fisura palatina	Distrofias musculares	
Hendidura laríngea	Miastenia gravis	
<i>Fístula traqueoesofágica</i>	Síndrome de Werdnig-Hoffmann	
<i>Reflujo gastroesofágico</i>	Síndrome de Guillain-Barré	
Anillos vasculares	Depresión del nivel de consciencia (estado de coma, anestesia, convulsiones, sedación, etc.)	
Tumores y masas faríngeas		
Divertículo faríngeo		

DIAGNÓSTICO DE ASPIRACIÓN

Es esencial la sospecha clínica pues la demostración del paso de la vía digestiva a la respiratoria no siempre es sencilla puesto que es posible que en el momento de la exploración no se produzca la aspiración; la mayoría de los test usados para detectar la aspiración intermitente tienen baja especificidad, es decir tienen poca capacidad para detectar a los sanos. Por otro lado, es muy importante pero puede ser difícil, establecer la relación causal entre microaspiraciones y enfermedad pulmonar. Se dispone de:

1. *Tránsito baritado*. Debe realizarse idealmente mediante escopia para evaluar toda la función deglutoria. La corta duración de la exploración, ya que se analizan unas pocas degluciones, explica que se produzcan frecuentemente falsos negativos. Suele distinguirse entre la simple penetración laríngea del contraste y la aspiración franca.

2. *Salivagrama*. Se realiza mediante la instilación de un radioisótopo en una gota de suero fisiológico que se deposita sublingualmente y se obtienen imágenes secuenciales de la evolución del trazador que, si se aspira, puede ser localizado en el árbol bronquial^{14,15}. Puesto que el volumen instilado es escaso y el salivagrama se realiza durante un tiempo más prolongado, esta técnica explora de manera más fisiológica la deglución aunque, por contra, las imágenes son menos anatómicas y hay mucha menos experiencia.

3. *Gammagrafía*. La gammagrafía permite realizar estudios tardíos que pueden identificar la presencia del trazador en el árbol traqueobronquial. No obstante haberse demostrado útil para detectar broncoaspiración en adultos asmáticos¹⁶, en niños es un método que probablemente tiene mucha menos utilidad ya que aunque es más fisiológico y tiene mayor sensibilidad para la detección de RGE que el tránsito baritado, entre sus inconvenientes destacan que detecta menos episodios de microaspiración que en adultos, y la poca sensibilidad para detectar anomalías anatómicas, por lo que su generalización es controvertida¹⁷.

Una reciente publicación¹⁸ estudia la concordancia de estos tres métodos en pacientes con parálisis cerebral y encuentra que la misma es muy escasa con índices de Kappa de 0,1 para la relación gammagrafía/salivagrama, 0,02 entre gammagrafía y tránsito baritado y 0,20 entre salivagrama y tránsito baritado.

4. *Fibrobroncoscopia*. En determinados casos resulta el procedimiento de elección como ocurre cuando hay que identificar malformaciones tales como la fístula traqueoesofágica (FTE), hendidura laríngea, etc. Por otro lado, la fibrobroncoscopia permite identificar alteraciones de la vía aérea que se han demostrado frecuentemente asociadas a RGE¹⁹ y, que si bien no demuestra broncoaspiración obviamente informa de lesiones de la vía aérea. Fi-

nalmente mediante la fibrobroncoscopia puede realizarse lavado broncoalveolar (LBA) cuyo análisis sí está considerado como el mejor método diagnóstico de broncoaspiración.

6. *Lavado broncoalveolar*. El LBA permite estudiar la presencia de macrófagos cargados de lípidos (MCL) cuya identificación, aunque no patognomónicas de aspiración²⁰, son muy sugerentes de la misma²¹. En los últimos años, la cuantificación de MCL en el líquido de LBA se está imponiendo como el mejor método diagnóstico de microaspiración²¹.

Williams y Freeman²² encuentran MCL en 18 de 23 lactantes con neumonía aspirativa (de leche) y en ninguno de los 24 lactantes del grupo control. De acuerdo a estos datos podemos afirmar una sensibilidad del 100%, una especificidad del 83%. Corwin e Irwin²³ describieron en adultos un índice semicuantitativo de macrófagos alveolares cargados de lípidos (IMCL) que en 1987 fue empleado por Colombo y Hallberg²⁴ en niños. Compararon un grupo de 22 niños con aspiración recurrente comprobada clínica o radiológicamente con otro de 23 pacientes sin sospecha de aspiración y encontraron un IMCL de 86 a 241 puntos en el primero de los grupos y entre 0 y 72 puntos en el grupo en el segundo; es decir, no se solapan los resultados entre grupos. En 1999 Bauer y Lyrene²⁵ establecen la sensibilidad y especificidad de este IMCL respectivamente en 69 y 85% utilizando como punto de corte 85 puntos.

La técnica, aunque útil presenta, algunos problemas para ser considerada óptima e incluso diagnóstica de aspiración. Por un lado la presencia de los MCL no es exclusiva de la aspiración y pueden encontrarse en niños normales²⁰ aunque hay algunas condiciones técnicas de este estudio que pueden comprometer los resultados²¹ y, en todo caso, aunque algunos autores encuentran solapamiento entre los valores de los grupos normal y patológico, en todos los casos la media de esos valores son significativamente diferentes^{20,21,24-26}. Por otro, también se han descrito en otras enfermedades pulmonares no relacionadas con el síndrome aspirativo^{21,27}. Finalmente, la presencia de estos MCL en el líquido de LBA aún considerándose que se trata de origen exógeno, no es posible saber si lo es por aspiración desde la orofaringe o por RGE.

Un estudio experimental²⁸ en el que se compara el índice de macrófagos cargados de carbón (IMCC) con que se había marcado la leche que se aspiraba en hámsters con el IMCL, este último índice no es superponible al de IMCC porque los MCL aparecen a partir del tercer día y se aclaran más rápidamente que los de carbón. Sin embargo, es claramente diferente también de los índices evaluados tras instilación de suero salino.

Otro aspecto interesante al respecto es que Ding et al²⁹ en 2002 evalúan la variabilidad interobservador y la vali-

dez de este índice y concluyen que existe escasa concordancia entre dos observadores y que, en todo caso, el simple recuento de MCL es, al menos, tan útil como el IMCL.

En los últimos años se han propuesto diferentes métodos de diagnóstico de síndrome aspirativo como la identificación, en animales de experimentación, de gránulos de almidón en macrófagos^{30,31} o también la medida de actividad pepsina en el líquido de LBA³²⁻³⁴.

ENTIDADES CLÍNICAS

De entre las causas subyacentes al síndrome de aspiración recurrente, tres entidades destacan de entre las demás por diversas razones. La FTE, la aspiración recurrente en pacientes con patología neuromuscular, especialmente la parálisis cerebral infantil y el RGE.

Fístula traqueoesofágica

En el 96-97% de los casos, la FTE acompaña a la atresia de esófago^{35,36}. Sin embargo cuando no se asocia a ella, la llamada FTE en "H", es difícil de diagnosticar en el recién nacido. Su incidencia es escasa y se estima en 1/50.000 a 1/80.000 recién nacido³⁷. Clínicamente se manifiesta con tos, atragantamiento o cianosis con la ingesta, especialmente de líquidos que pasan a la vía respiratoria con más facilidad que los sólidos. Además, hay que considerar su diagnóstico en los casos de neumonía recurrente, e incluso en los casos de tos crónica con o sin sibilancias, de etiología incierta. Es muy característico que en la auscultación se encuentren subcrepitanes coincidentes con la ingesta de líquidos y que, en otros momentos sea normal. Es frecuente la distensión gástrica, especialmente cuando el niño llora, porque traga aire procedente de la fístula³⁵⁻³⁸.

El diagnóstico es, a veces frustrante. El tránsito esófago-gástrico es el primero de los estudios a realizar para demostrar el paso del contraste a la vía respiratoria pero es una técnica con poca sensibilidad³⁷, de manera que la normalidad del mismo no excluye el diagnóstico. Es improbable que el diagnóstico se obtenga en un estudio de deglución rutinario. En el método descrito por Kirk et al³⁹ es fundamental la introducción hasta estómago de una sonda y con el niño en decúbito prono, a través de la misma se va inyectando contraste hidrosoluble a la vez que lentamente se extrae la sonda hacia el esófago con el objetivo de que la inyección del contraste distienda el esófago en el área de la fístula y que el mismo se introduzca a su través hasta la vía respiratoria. Es frecuente que el estudio deba repetirse en varias ocasiones antes de llegar al diagnóstico⁴⁰.

Recientemente se ha descrito la localización de la FTE mediante ultrasonografía⁴¹. Otras técnicas de imagen que en los próximos años pueden resultar útiles son la tomografía computarizada tridimensional y broncoscopia

virtual⁴² y la resonancia magnética⁴³, aunque, hoy por hoy, hay poca experiencia con estos tres métodos diagnósticos.

Sigue siendo la endoscopia combinada bronquial y esofágica, el método con el que se consigue una mayor tasa de éxitos diagnósticos^{44,45}. El orificio traqueal, en este tipo de "fístulas en H" suele encontrarse en la línea media de la cara posterior de tráquea cervical; el trayecto fistuloso frecuentemente es descendente y el orificio esofágico se encuentra en la cara anterior de esófago ya generalmente torácico. Es preciso ser muy meticuloso en la exploración porque el orificio es, en ocasiones, muy estrecho y podría pasar desapercibido.

Enfermedades neuromusculares

Son numerosas las enfermedades neuromusculares en las que hay afectación pulmonar. La morbilidad respiratoria, en este grupo de enfermedades, es muy elevada y la insuficiencia respiratoria es la causa de muerte más habitual⁴⁶. En no pocas ocasiones están afectados los músculos que intervienen en la deglución con la consecuente facilidad para que se produzca broncoaspiración; de hecho más del 50% de los pacientes con parálisis cerebral tienen crisis de sofocación con la alimentación⁴⁶ y el 52% de las muertes son causadas por problemas respiratorios⁴⁷. Un estudio sobre las causas subyacentes en las neumonías recurrentes encontró que la broncoaspiración era la causa más frecuente y la mayoría de los casos se produjo en niños con parálisis cerebral¹¹. A menudo en los estadios iniciales de la enfermedad la aspiración es uno de los signos precoces de disfunción neuromuscular². Y además, por razones aún no completamente comprendidas, el RGE y sus consecuencias respiratorias, es más frecuente que en la población general^{48,49}.

La aspiración recurrente se produce en estos enfermos por dos razones, los trastornos deglutorios y el RGE⁴⁹. Un 27% de los niños con disfagia estudiados por Arvedson⁵⁰ presentaban aspiración recurrente. Por otro lado, aunque no era el objetivo primario, otro estudio encuentra que el 22% de 79 pacientes con retraso psicomotor sufrían de RGE con aspiración demostrada mediante gammagrafía⁵¹.

Reflujo gastroesofágico

La relación entre el RGE y la patología respiratoria es conocida hace años. Su relación con el asma, por ejemplo, fue sugerida por Osler ya en 1892, sin embargo no es hasta la década de 1980 que se despierta el interés por conocer la relación existente entre el RGE y la patología respiratoria aguda y crónica en la infancia.

Hay una serie de razones a favor y en contra de esta relación, especialmente estudiada en lo que se refiere al asma; unas son de índole epidemiológico, otras fisiopatológicas y finalmente razones de respuesta terapéutica.

Epidemiología

La prevalencia real de RGE en la población general pediátrica es desconocida. Atendiendo a síntomas relacionados con RGE se recoge que el 50% de los niños menores de 3 años han tenido, al menos, un episodio de regurgitación. El pico máximo se presenta hacia los 4 meses (67% de los niños) pero desciende rápidamente a únicamente el 5% al año de edad⁵². Entre los 3 y 9 años la prevalencia de síntomas relacionados con REG oscila alrededor del 2% y en la adolescencia los propios niños contestan afirmativamente aproximadamente en el 5% de los casos⁵³. Un estudio realizado en 600 niños menores de 2 años mediante un cuestionario previamente validado, evaluó la prevalencia en el 10%, en la mitad de los cuales la esofagoscopia mostraba esofagitis⁵⁴. Sin embargo la prevalencia en pacientes con síntomas respiratorios es muy superior; así, en niños asmáticos se estima en el 50-63%⁵⁵⁻⁵⁷, el 48% en lactantes pequeños con apneas⁵⁸, el 53-87% en lactantes con laringomalacia, traqueomalacia o laringotraqueomalacia^{6,59}, el 53% en pacientes con estenosis o colapso supraglótico⁶⁰ y el 63% de los niños diagnosticados de sinusitis crónica⁶¹.

El estudio epidemiológico más amplio en niños entre 2 y 18 años, muestra que tras ajuste para edad, sexo y etnia, el RGE es un factor de riesgo para sinusitis (*odds ratio* [OR]: 2,3; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1,7-3,2; $p < 0,0001$), laringitis (OR: 2,6; IC 95%: 1,2-5,6; $p = 0,0228$), asma (OR: 1,9; IC 95%: 1,6-2,3; $p < 0,0001$), neumonía (OR: 2,3; IC 95%: 1,8-2,9; $p < 0,0001$) y bronquiectasias (OR: 2,3; IC 95%: 1,1-4,6; $p = 0,0193$)⁶². Sin embargo otro amplio estudio epidemiológico realizado en pacientes entre 2 y 79 años encuentra en una cohorte de 5.653 pacientes diagnosticados de RGE, un riesgo relativo (RR) de 1,2 (IC 95%: 0,9-1,6) de que sean diagnosticados posteriormente de asma en un período de seguimiento de 3 años y un RR de 1,5 (IC 95%: 1,2-1,8) en otra cohorte de 9.712 asmáticos de que se diagnostiquen posteriormente de RGE⁶³.

Fisiopatología

El RGE puede producir síntomas respiratorios esencialmente a través de dos mecanismos: *a*) microaspiración, *b*) reflejo vagal por la presencia de ácido en esófago.

1. Microaspiración. Una vez producido el episodio de RGE, si fallan los mecanismos protectores del aparato respiratorio, el material puede ser aspirado. Se ha demostrado que la infusión de 0,05 ml de ácido clorhídrico 0,2 N en tráquea de gatos, produce un incremento de casi cinco veces en la resistencia pulmonar total, mientras que el suero salino no tiene dicho efecto; esta respuesta al ácido desaparece rápidamente, es pH dependiente y está mediada por el nervio vago⁶⁴.

En algunos casos, la gammagrafía puede demostrar la presencia pulmonar del trazador deglutido previamente,

lo que demuestra en ellos este mecanismo aspirativo. No obstante haberse demostrado útil para detectar broncoaspiración en adultos asmáticos⁶⁵, en niños es un método que probablemente tiene mucha menos utilidad y detecta menos episodios de microaspiración⁶⁶. Aproximadamente en el 5-6% de los niños con RGE se encuentra el trazador en pulmón mediante esta técnica^{18,67}.

Jack et al⁶⁸ demuestran, monitorizando pH en el esófago y en la tráquea, que hay una significativa caída del pico espiratorio de flujo (PEF) cuando a un RGE seguía un descenso del pH traqueal. Queda claro, de este modo, que la aspiración del contenido gástrico se sigue de obstrucción al flujo.

Por otra parte, puede demostrarse la presencia de MCL en el líquido de LBA en los pacientes con RGE. Referido a niños hay varios estudios que establecen la relación entre el RGE y la presencia de MCL en el líquido de LBA. Nussbaum et al⁶⁹ encontraron MCL en el 85% de los niños con patología respiratoria y RGE y sólo en el 19% de 41 pacientes con patología respiratoria pero sin RGE.

Ahrens et al⁷⁰ estudian el IMCL en 66 niños entre 6 meses y 14 años y encuentran un aumento significativo del IMCL en los pacientes con RGE y patología crónica respiratoria (media, 117 puntos; rango, 10-956), respecto de pacientes con neumonía recurrentes sin RGE (media, 29 puntos; rango, 5-127; $p < 0,01$) y controles sanos (media, 37 puntos; rango, 5-188; $p < 0,01$). Un aspecto importante de este trabajo es que ningún paciente sin RGE o sospecha de aspiración tuvo una puntuación mayor de 200, equivalentes a la puntuación de 22 si se emplea el IMCL habitual en el que se analizan sólo 100 macrófagos. Por otro lado hay que destacar que sólo 11 de los 32 pacientes del grupo RGE/enfermedad pulmonar tuvieron puntuaciones superiores a 200, aunque la explicación de este hecho puede ser que no todos los pacientes con RGE sufren aspiración.

Knauer-Fischer y Ratjen⁷¹ demostraron que el IMCL puede encontrarse elevado en pacientes sin enfermedad pulmonar, lo que les sugiere que este índice no es un parámetro específico de aspiración; sin embargo, en ninguno de los niños evaluados se había realizado pH-metría esofágica por lo que no puede excluirse la posibilidad de aspiración subclínica.

Algunos autores⁷² han hecho énfasis en el hecho de que el IMCL o el porcentaje de MCL no tiene correlación con parámetros de la pH-metría, especialmente con el porcentaje de tiempo con $pH < 4$. Si embargo, en el caso de pacientes asmáticos con RGE, nosotros⁷³ sí hemos podido encontrar esa asociación lo que sugiere que a mayor gravedad de RGE más probabilidades de microaspiraciones.

Un aspecto que se ha destacado en los últimos años en relación a la aspiración del material gástrico durante los episodios de RGE es la presencia de lesiones en la laringe y la tráquea. Se han descrito las lesiones halladas en

conjunción con RGE. Así, la combinación de edema postglótico, de aritenoides y de cuerdas vocales tiene una sensibilidad del 75% y especificidad del 67% y el edema posglótico asociado a cualquier otra alteración de cuerdas o ventrículo laríngeo un valor predictivo positivo del 100%⁷⁴. Ciertas lesiones como el edema de aritenoides, cuando es grave, el edema subglótico y el agrandamiento de la amígdala lingual se consideran muy características del RGE⁷⁵.

2. *Reflejo vagal por la presencia de ácido en esófago.* No sólo es importante el efecto directo del propio material refluído sino que es posible un efecto indirecto. Se ha demostrado que la instilación de 10 ml de ácido en el esófago de gatos aumenta la resistencia pulmonar en 1,5 veces, y además por tiempo prolongado⁶⁴. Esta broncoconstricción también se ha demostrado en niños con asma tras la infusión de ácido clorhídrico en esófago distal⁷⁶. Se puede suprimir por vagotomía bilateral en perros y en humanos mediante tratamiento previo con atropina^{77,78} se trata, por tanto, de un efecto neural mediado por el vago. Wilson et al⁷⁹ demostraron que la bebida de ácido clorhídrico aumenta significativamente la sensibilidad a histamina inhalada en niños asmáticos.

No obstante estos estudios, como expresa Sontag⁸⁰, el significado clínico de los mismos es altamente cuestionable porque clínicamente, no ocurre un broncospasmo detectable. De hecho el estudio de Wu et al⁸¹ demuestra que la instilación de ácido clorhídrico en el tercio inferior de esófago, aunque aumenta la hiperrespuesta bronquial a metacolina, no produjo cambio alguno en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁).

3. *El Asma como causa de reflujo.* Es probable también que el paciente asmático tenga más episodios de RGE. Se han propuesto dos mecanismos por los que esta circunstancia podría suceder. En primer lugar hay algunas publicaciones que proponen que la teofilina y los β_2 -adrenérgicos disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior⁸²⁻⁸⁴. Además los corticoides orales aumentan la duración de la secreción ácida gástrica en el esófago⁸⁵. Sin embargo también se ha publicado que los broncodilatadores no aumentan el RGE⁸⁶. La segunda de las razones invocadas es la posición y presión sobre el esfínter esofágico inferior. Normalmente la presión abdominal es superior a la torácica y, como el esfínter esofágico inferior está situado en el abdomen, esta presión positiva se transmite al esfínter, cerrándolo y favoreciendo su adecuada función. Si la espiración difícil o la tos aumentan la presión intraabdominal, esta presión se transfiere al esfínter esofágico aumentado, todavía más, su función antirreflujo. Pero si el esfínter está desplazado por encima del diafragma, lo que puede estar favorecido en enfermedades con atrapamiento aéreo, dicha función antirreflujo se pierde. Pero además, si la presión intrapleurales es más negativa de lo que es normalmente, aumenta el gradiente de presión abdomen-tórax, favoreciendo el RGE⁸⁷.

Respuesta terapéutica

Un argumento frecuentemente invocado para considerar o no el RGE como causa de asma es la respuesta al tratamiento. En este sentido, la biblioteca Cochrane ha publicado un reciente metaanálisis sobre el efecto de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en relación a la tos crónica en niños y adultos, si bien ninguno de los artículos pediátricos pudo incluirse en el metaanálisis. En esta revisión Cochrane, la conclusión de los autores fue que no hay pruebas suficientes para llegar definitivamente a la conclusión de que el tratamiento de la ERGE con IBP es beneficioso para la tos asociada con el RGE en los adultos. Sólo se observó un pequeño efecto beneficioso en el subanálisis; se encontró mejoría significativa en el cambio de las puntuaciones de la tos al final de la intervención (2 a 3 meses) en los que recibieron IBP, con una diferencia de medias estandarizada de $-0,41$ (IC 95%: $-0,75$ — $0,07$). Los datos de los niños no son concluyentes y se necesitan estudios futuros en niños y adultos⁸⁸.

Khosho et al⁸⁹ incluyen en su estudio pacientes entre 5 y 15 años que cumplen los siguientes criterios: *a)* sin historia familiar de asma; *b)* sin historia personal de enfermedad atópica; *c)* siguen tratamiento para asma un mínimo de 2 años; *d)* sus padres no fuman; *e)* han acudido a urgencias o han ingresado al menos tres veces en el último año; *f)* han necesitado una combinación de β -agonistas de acción corta y larga, inhibidores de leucotrienos y corticoides inhalados u orales para el control del asma; *g)* no tienen historia de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, y *h)* son capaces de tragar una cápsula. A estos pacientes remitidos por sospecha de RGE, se les practica pH-metría de 24 h y se clasifican en 4 grupos: grupo A constituido por 18 niños con RGE + asma en tratamiento anti-RGE con procinéticos (cisaprida o metoclopramida) + IBP (lansoprazol); grupo B constituido por 9 niños con RGE + asma a los que se realiza una técnica quirúrgica anti-RGE (técnica de Nissen); grupo C constituido por ocho asmáticos sin RGE a los que administra el mismo tratamiento médico anti-RGE y, finalmente, grupo D constituido por 11 asmáticos sin RGE a los que no se realiza ninguna intervención terapéutica anti-RGE. Se controló la necesidad de medicación para el control de su asma 6 meses antes de iniciar el estudio de RGE y 12 meses después de la intervención y hubo un descenso significativo en el uso de β -agonistas y de corticoides en el 100% de los enfermos de los grupos tratados respecto del control que no se modificó.

Los pacientes de los estudios incluidos en la revisión de Cochrane fueron tratados con dosis entre 20 y 80 mg/día con una duración de entre 8-12 semanas. Sin embargo, el Consensus Panel of the American College of Chest Physician insistía en que el período medio de tratamiento del RGE para considerar mejoría es de 169-179 días⁹⁰ y la Task-force de la ERS para el diagnóstico y tratamiento de la tos crónica⁹¹ recomienda que se considere frac-

so terapéutico con IBP únicamente tras 12 o más semanas a una dosis de 40 mg dos veces al día. El estudio de Harding et al⁹² demuestra que la dosis ajustada de omeprazol hasta conseguir una pH-metría sin RGE ácido mejora, en el 73% de los pacientes, el *score* de síntomas, el PEF nocturno y diurno y el FEV₁ y flujo espiratorio máximo (FEF₂₅₋₇₅).

Gustafsson et al⁹³ estudió los efectos de ranitidina en niños y adolescentes con asma y RGE. Diseñó un ensayo a doble ciego, cruzado, controlado con placebo en el que se incluyeron niños con y sin RGE tratados con 300 mg/día de ranitidina. Se midió el *score* de síntomas, función pulmonar mediante espirometría, PEF e hiperreactividad bronquial y el único hallazgo estadísticamente significativo fue la reducción del *score* de síntomas nocturnos en el grupo con RGE que había sido tratado.

Estos ensayos clínico en los que se trata el RGE con inhibidores de la secreción ácida, en realidad no tratan el mecanismo fisiopatológico más probable cual es la microaspiración recurrente; únicamente esa microaspiración se producirá a un pH menos ácido y probablemente, pero está por demostrar, será menos lesivo.

Dos estudios evalúan la utilidad de la cirugía antirreflujo en los síntomas respiratorios aunque sin grupo control. Las variables utilizadas son mejoría en los síntomas o número de crisis así como uso de medicación y encuesta de satisfacción a los padres y en ambos casos se publican efectos satisfactorios en el 88% de los pacientes^{56,94}.

CONCLUSIONES

La aspiración crónica es causa de patología respiratoria. Desde el punto de vista epidemiológico se ha relacionado con sinusitis, laringitis recurrentes, neumonía recurrente, asma y bronquiectasias. Existen dificultades en los métodos diagnósticos porque no existe el criterio de referencia para el diagnóstico de broncoaspiración y la mayoría tiene baja especificidad. No obstante el IMCL, tiene una alta sensibilidad y especificidad cuando el ensayo se realiza en pacientes con aspiración evidente. Bien es cierto que, algunas otras patologías crónicas respiratorias pueden también elevar este índice (p. ej., neumonía lipóidea o fibrosis quística), pero rara vez éstas se confunden con el síndrome de aspiración crónica. Donde si existen motivos para la discusión es en la consideración del RGE como causante de esta aspiración crónica y, especialmente, su relación con el asma. Hay datos contradictorios en aspectos tan importantes como la epidemiología de ambas enfermedades; no queda definitivamente claro si produce microaspiraciones y parece que junto a pacientes que sí las sufren, en muchos otros no ocurre y, en consecuencia, cuando se evalúan los efectos de las intervenciones terapéuticas, es difícil obtener datos concluyentes. Así pues es necesario continuar con investigaciones bien diseñadas –recordemos que ningún ensayo terapéutico en niños se incluye en el metaanálisis de la

biblioteca Cochrane– en casi todos los campos a la búsqueda de la relación causa-efecto RGE/asma y otras patologías respiratorias, a la búsqueda del criterio de referencia para el diagnóstico de broncoaspiración y a la búsqueda de la mejor terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arsuaga JL, Martínez Y, editores. La especie elegida. La larga marcha de la evolución humana. Madrid: Ediciones Temas de Hoy; 1998. p. 315-34.
2. Platzker ACG. Gastroesophageal reflux and Aspiration syndrome. En: Chernick V, Boat TF, editors. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 584-600.
3. Colombo JL, Sammut PH. Aspiration syndromes. En: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric respiratory medicine*. St Louis, Missouri: Mosby Inc.; 1999. p. 435-43.
4. Sánchez-Solís M, Cabrera G, Pajarón M. Aspiración aguda y aspiración crónica. En: Cobos N, González Pérez-Yarza E, editores. *Tratado de neumología infantil*. Madrid: Ergón; 2003. p. 515-32.
5. Paustian G, Holinger LD. Feeding, swallowing, dysphagia and aspiration. En: Holinger LD, Lusk RP, Green CG, editors. *Pediatric laryngology and bronchoesophagology*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 305-16.
6. Bibi H, Khvolis E, Shoesevov D, Ohaly M, Ben Dor D, London D, et al. The prevalence of gastroesophageal reflux in children with tracheomalacia and laryngomalacia. *Chest*. 2001; 119:409-13.
7. Orenstein S, Orenstein D, Whittington PF. Gastrointestinal reflux causing stridor. *Chest*. 1983;84:301-2.
8. Sheikh S, Allen E, Shell R, Hruschak J, Iram D, Castile R, et al. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest*. 2001;120:1190-5.
9. Sontag SJ. Why do the Publisher data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma. *Am J Med*. 2000;108(4A):S159-S69.
10. Cabezuolo G, Vidal S, Abeledo A, Frontera P. Causas subyacentes de la neumonía recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63:409-12.
11. Owayed AF, Campbell DM, Wang EEL. Underlying causes of recurrent pneumonia in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:190-4.
12. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: Does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J*. 2005;26:8-14.
13. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, Spencer DA. The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood. *Thorax*. 2004;59:324-7.
14. Levin K, Colon A, DiPalma J, Fitzpatrick S. Using the radionuclide salivagram to detect aspiration an esophageal dysmotility. *Clin Nucl Med*. 1993;18:110-4.
15. Bar-Sever Z, Connolly LP, Treves ST. The radionuclide salivagram in children with pulmonary disease and a high risk of aspiration. *Pediatr Radiol*. 1995;25 Suppl 1:180-3.
16. Veyrac M, Bories P, Collet H, Parelton G, Fauroux P, Godard P, et al. Esophageal scintigraphy and pH measurement in asthmatic adults suspected of having gastroesophageal reflux. *Gastroenterol Clin Biol*. 1986;10:400-4.

17. Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol.* 1988;18:311-3.
18. Baikie G, South MJ, Reddihough DS, Cook DJ, Cameron DJS, Olinsky A, et al. Agreement of aspiration test using barium videofluoroscopy, salivagram and milk scan in children with cerebral palsy. *Develop Med Child Neurol.* 2005;47:86-93.
19. Carr MM, Nagy M, Pizzuto MP, Poje CP, Brodsky LS. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: A prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127:369-74.
20. Knauer-Fisher S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:419-22.
21. Colombo JL. Pulmonary aspiration and lipid-laden macrophages: In search of gold standard. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:79-82.
22. Williams HE, Freeman M. Milk inhalation pneumonia: The significance of fat filled macrophages in tracheal secretions. *Aust Paediatr J.* 1973;9:286-8.
23. Corwin RW, Irwin RS. The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:576-81.
24. Colombo JL, Hallberg TK. Recurrent aspiration in children: lipid-laden alveolar macrophage quantitation. *Pediatr Pulmonol.* 1987;3:86-9.
25. Bauer ML, Lyrene RK. Chronic Aspiration in Children: Evaluation of the Lipid-Laden Macrophage Index. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:94-100.
26. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:83-8.
27. Kajetanowicz A, Stinson D, Laybolt KS, Resch L. Lipid-laden macrophages in the tracheal aspirate of ventilated neonates receiving Intralipid: A pilot study. *Pediatr Pulmonol.* 1999;28:109-16.
28. Avital A, Yoav S, Springer C. Charcoal Is a Sensitive, Specific, and Stable Marker for the Diagnosis of Aspiration in Hamsters. *Pediatr Res.* 2002;51:397-401.
29. Ding Y, Simpson PM, Schehase DE, Tryka AF, Ding L, Parham DM. Limited reliability of lipid-laden macrophage index restricts its use as a test for pulmonary aspiration: Comparison with a simple semiquantitative assay. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5: 551-8.
30. Springer C, Avital A. Simple and specific test for the diagnosis of aspiration into the airways using a corn flour-milk mixture in a hamster model. *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:400-4.
31. Pitrez PMC, Dias ACO, Pinto LA, Martins FF, Rymer BL, Machado DC, et al. Diagnosis of pulmonary aspiration in a mice model: comparison between starch granules and lipid-laden macrophage tests in bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J.* 2005;26 Suppl 49:300-1.
32. Farrell S, McMaster C, Gibson D, Shields MD, McCallion WA. Pepsin in bronchoalveolar lavage fluid: A specific and sensitive method of diagnosing gastro-oesophageal reflux-related pulmonary aspiration. *J Pediatr Surg.* 2006;41:289-93.
33. Ufberg JW, Bushra JS, Patel D, Wong E, Karras DJ, Kueppers F. A new pepsin assay to detect pulmonary aspiration of gastric contents among newly intubated patients. *Am J Emerg Med.* 2004;22:612-4.
34. Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA. Detection of pepsin and glucose in tracheal secretions as indicators of aspiration in mechanically ventilated children. *Pediatr Crit Care Med.* 2002; 3:19-22.
35. Krummel TM. Congenital malformations of the lower respiratory tract. En: Chernick V, Boat TF, Kendig EL Jr, editors. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 287-328.
36. Loughlin GM. Bronchitis. En: Chernick V, Boat TF, Kendig EL Jr, editors. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children.* Philadelphia: WB Saunders; 1998. p. 461-72.
37. Crabbe DCG. Isolated tracheo-esophageal fistula. *Pediatr Respir Rev.* 2003;4:74-8.
38. Crabbe DCG, Keily EM, Drake DP, Spitz L. Maneagement of isolated tracheo-esophageal fistula. *Eur J Pediatr Surg.* 1996;6: 67-9.
39. Kirk JM, Dicks-Mireaux C. Difficulties in diagnosis of congenital H-type tracheoesophageal fistulae. *Clin Radiol.* 1989;40:150-3.
40. Beasley SW, Myers NA. The diagnosis of tracheo-esophageal fistula. *J Pediatr Surg.* 1988;23:415-7.
41. Gaßner I, Geley TE. Sonographic evaluation of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Pediatr Radiol.* 2005; 35:159-64.
42. Le SD, Lam WW, Tam PK, Cheng W, Chan FL. H-type tracheo-esophageal fistula: appearance on three dimensional computed tomography and virtual bronchoscopy. *Pediatr Surg Int.* 2001;17:642-3.
43. Martín Díaz E, Aranú Obreer A, Cantó Armengod A, Lluch Mota RV, Galbis Caravajal J, García Ferrada B. Fístula traqueoesofágica congénita en un varón de 15 años. *Arch Bronconeumol.* 1996;32:202-4.
44. Holinger LD, Green CG, Benjamín B, Sharp JK. Tracheobronchial tree. En: Hollinger LD, Lusk RP, Green CG, editors. *Pediatric laryngology & bronchoesophagology.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 187-213.
45. Genty E, Attal P, Nicollas R, Roger G, Triglia JM, Garabedian EN, et al. Congenital tracheoesophageal fistula without esophageal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;25:231-8.
46. Sullivan PB, Lambert B, Rose M, Ford-Adams M, Johnson A, Griffiths P. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairment: Oxford Feeding Study. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42:674-80.
47. Hollins S, Attard MT, Von Fraunhofer N, et al. Mortality in people with learning disability: Risks, causes and death certification findings in London. *Dev Med Child Neurol.* 1998;40:50-6.
48. Lewis J, Wohl MEB. Neuromuscular and chest-wall disorders. En: Taussig LM, Landau LI, editors. *Pediatric Respiratory Medicine.* St Louis, Missouri: Mosby Inc.; 1999. p. 1154-71.
49. Seddon PC, Khan Y. Respiratory problems in children with neurological impairment. *Arch Dis Child.* 2003;88:75-8.
50. Arvedson J, Rogers B, Buck G, et al. Silent aspiration prominent in children with dysphagia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;28:173-81.
51. Schwarz SM, Corredor J, Fisher-Medina J, Cohen J, Rabinowitz S. Disabilities diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental. *Pediatrics.* 2001;108:671-6.
52. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:569-72.
53. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:150-4.
54. De S, Rajeshwari K, Kalra KK, Gondal R, Malhotra V, Mittal SK. Gastroesophageal reflux in infants and children in north India. *Trop Gastroenterol.* 2000;22:99-102.

55. Buts JP, Barudi C, Moulin D, et al. Prevalence and treatment of silent gastroesophageal reflux in children with recurrent respiratory disorders. *Eur J Pediatr*. 1986;145:396-400.
56. Andze GO, Brandt ML, St Vil D, et al. Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in 500 children with respiratory symptoms: the value of pH monitoring. *J Pediatr Surg*. 1991;26:295-9.
57. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. Bronchial asthma and acid reflux into the distal and proximal esophagus. *Arch Dis Child*. 1990;65:1255-8.
58. Sheikh S, Stephen TC, Sisson B. Prevalence of gastroesophageal reflux in infants with recurrent brief apneic episodes. *Can Respir J*. 1999;6:401-4.
59. Giannoni C, Sulek M, Friedman EM, Duncan NO 3rd. Gastroesophageal reflux association with laryngomalacia: A prospective study. *Int J Otorhinolaryngol*. 1998;43:11-20.
60. Walner DL, Holinger LD. Supraglottic stenosis in infants and children. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:337-41.
61. Phipps CD, Wood WE, Gibson WS, Cochran WJ. Gastroesophageal reflux contributing to chronic sinus disease in children. A prospective analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126:831-6.
62. El-Serag HB, Gilger M, Kuebel M, Rabenek L. Extraesophageal Associations of Gastroesophageal Reflux Disease in Children Without Neurologic Defects. *Gastroenterology*. 2001;121:1294-9.
63. Ruigómez A, García Rodríguez LA, Wallander MA, Johanson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal reflux and asthma. A longitudinal study in UK general practice. *Chest*. 2005;128:85-93.
64. Tuchman DN, Boyle JT, Pack AI, Schwartz J, Kokonos M, Spitzer AR, et al. Comparison of airway responses following tracheal or esophageal acidification in the cat. *Gastroenterology*. 1984;87:872-81.
65. Veyrac M, Bories P, Collet H, Parelou G, Fauroux P, Godard P, et al. Esophageal scintigraphy and pH measurement in asthmatic adults suspected of having gastroesophageal reflux. *Gastroenterol Clin Biol*. 1986;10:400-4.
66. Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, Swischuk LE. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol*. 1988;18:311-3.
67. McVeagh P, Howman-Giles R, Kemp A. Pulmonary aspiration studied by radionuclide milk sacning and barium swallow roentgenography. *Am J Dis Child*. 1987;141:917-21.
68. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, Tran J, Russell G, Hind CR, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurements in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. *Thorax*. 1995;50:201-4.
69. Nussbaum E, Maggi JC, Mathis R, Galant SP. Association of lipid-laden alveolar macrophages and gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr*. 1987;110:190-4.
70. Ahrens P, Noll C, Kitz R, Willigens P, Zielen S, Hofmann D. Lipid-laden alveolar macrophages (LLAM): A useful marker of silent aspiration in children. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:83-8.
71. Knauer-Fischer S, Ratjen F. Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker of pulmonary aspiration. *Pediatr Pulmonol*. 1999;27:419-22.
72. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, Sabatini F, Mattioli G, Rossi GA. Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms. *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:313-9.
73. Pastor MD, Sánchez-Solís M, Mondéjar P, Valverde J, Sola J, Pérez V, et al. Usefulness of fiberbronchoscopy in asthmatic children with gastroesophageal reflux. *Eur Respir J*. 2005;26 Suppl 49:43.
74. Carr MM, Nguyen A, Poje C, Pizzuto M, Nagy M, Brodsky L. Correlation of findings on direct laryngoscopy and bronchoscopy with presence of extraesophageal reflux disease. *Laryngoscope*. 2000;110:1560-2.
75. Carr MM, Nagy M, Pizzuto MP, Poje CP, Brodsky LS. Correlation of findings at direct laryngoscopy and bronchoscopy with gastroesophageal reflux disease in children: A prospective study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:369-74.
76. Davis RS, Larsen GL, Grunstein MM. Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J Allergy Clin Immunology*. 1983;72:393-8.
77. Andersen L, Schmidt A, Bundgaard A. Pulmonary function and acid application in the esophagus. *Chest*. 1986;90:358-63.
78. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. Acid-induced esophago-bronchial-cardiac reflexes in humans. *Gastroenterology*. 1990;99:71-3.
79. Wilson NM, Charette L, Thomson AH, Silverman M. Gastroesophageal reflux and childhood asthma: The acid test. *Thorax*. 1985;40:592-7.
80. Sontag SJ. Why do the published data fail to clarify the relationship between gastroesophageal reflux and asthma? *Am J Med*. 2000;108(4a):S159-S69.
81. Wu DN, Tanifuji Y, Kobayashi H, Yamauchi K, Kato C, Suzuki K, et al. Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. *Chest*. 2000;118:1553-6.
82. DiMarino AJ, Cohen S. Effect of an oral β_2 -adrenergic agonist on lower esophageal sphincter pressure in normals and in patients with achalasia. *Dig Dis Sci*. 1982;27:1063-6.
83. Berquist WE, Rochelefsky GS, Rowsha N, Siegel SC, Katz RM, Welch M. Quantitative gastroesophageal reflux and pulmonary function in asthmatic children and normal adults receiving placebo, theophylline and metaproterenol sulphate therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;73:253-8.
84. Crowell MD, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC. The effects of an inhaled β_2 -adrenergic agonist on lower esophageal function, a dose response study. *Chest*. 2001;120:1184-989.
85. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM, Patterson PE, Johnson LF, Bradley LA. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest*. 2002;121:625-34.
86. Sontag S, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatic have gastroesophageal reflux with and without bronchodilator therapy. *Gastroenterology*. 1990;99:613-20.
87. Orenstein DM, SR. Gastroesophageal reflux and dysfunctional swallowing. En: Loughlin GM, Eigen H, editors. *Respiratory diseases in children*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994. p. 563-86.
88. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Tratamiento del reflujo gastroesofágico para la tos inespecífica prolongada en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
89. Khosho V, Le T, Haydel RM Jr, Landry L, Nelson C. Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest*. 2003;123:1008-13.

90. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, Fuller R, Gold PM, Hoffstein V, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: A consensus panel report of the American College of Chest Physician. *Chest*. 1998;114 Suppl 2:133-81.
91. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. ERS Task Force. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;24:481-92.
92. Harding SM, Richter JE, Guzzo MR, Schan CA, Alexander RW, Bradley LA. Asthma and gastroesophageal reflux: Acid suppression therapy improves asthma outcome. *Am J Med*. 1996;100:395-405.
93. Gustafsson PM, Kjellman NI, Tibbling L. A trial of ranitidine in asthmatic children and adolescents with or without pathological gastroesophageal reflux. *Eur Respir J*. 1992;5:201-6.
94. Ahrens P, Heller K, Beyer P, Zielen S, Kü C, Hofmann D, et al. Antireflux Surgery in Children Suffering From Reflux-Associated Respiratory Diseases. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:89-93.