



11220 2

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS"  
I.S.S.S.T.E.

PREVALENCIA DE REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS CON ASMA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL



## TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN:  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:  
DR. FELIPE INIESTRA FLORES

MÉXICO, D.F., SEPTIEMBRE DEL 2001



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

I. S. S. S. T. H.  
HOSPITAL REGIONAL  
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS  
★ SET. 17 2001 ★  
COORDINACION DE CAPACITACION  
DESARROLLO E INVESTIGACION

  
DR. FRANCISCO GARCIA PALOMINO  
COORDINADOR DE CAPACITACION,  
DESARROLLO E INVESTIGACION

  
DR. JAVIER GOMEZ VERA  
ASESOR DE TESIS

  
DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA  
JEFE DE CAPACITACION,  
DESARROLLO E INVESTIGACION

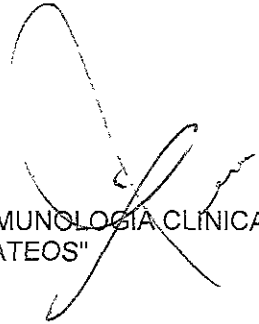
  
DR. LUIS S. ALDAZAR ALVAREZ  
JEFE DE INVESTIGACION

I. S. S. S. T. H.  
HOSPITAL REGIONAL  
LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS  
★ SET. 17 2001 ★  
JEFATURA DE  
INVESTIGACION

  
DIRECCION DE INVESTIGACION  
DIRECCION DE ESTUDIOS Y FOMENTO  
MAY 17 2001

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DR. MODESTO OREA SOLANO.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"



DRA. GRACIELA FLORES SANDOVAL.  
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E  
INMUNOLOGIA CLINICA  
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"



## DEDICACION

A MI ESPOSA AMADA: GUADALUPE SILVIA

"POR LA PACIENCIA Y EL APOYO  
QUE SIEMPRE ME HA BRINDADO,  
PARA EL LOGRO DE MIS SUEÑOS."

EN TI, SE CUMPLE, EL PROVERBIO:  
"LA FELICIDAD EN EL HOMBRE,  
ES UN BÁLSAMO PARA SU VIVIR,  
CUANDO LA FELICIDAD...  
TIENE NOMBRE DE MUJER."

A MI HIJO ADORADO: NIELS

"POR SER MI PRINCIPAL  
FUENTE DE INSPIRACIÓN  
Y DE ESTIMULO."

A MI MADRE...  
LA MUJER QUE ADMIRO,  
Y QUE EN FORMA DESINTERESADA  
ME BRINDO LA LUZ,  
QUE HA DIRIGIDO MIS PASOS

## INDICE

RESUMEN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
PACIENTES Y METODOS.....	11
ANALISIS ESTADISTICO.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	16
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFIA.....	19

PREVALENCIA DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFAGICO, EN PACIENTES  
PEDIATRICOS CON ASMA, EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

## RESUMEN

Se considera en la actualidad, al reflujo gastroesofágico, como un factor predisponente para crisis asmáticas.

**Objetivo.** Determinar la prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en pacientes pediátricos con asma, del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

**Metódos.** Estudio observacional, efectuado de julio del 2000 a julio del 2001. A los pacientes se les realizó gammagrafía gastroesofágica, endoscopia (con toma de biopsia esofágica), para documentación de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

**Resultados.** Se incluyeron 112 pacientes con asma persistente moderada (54 mujeres y 58 hombres), los cuales fueron incluidos en tres diferentes grupos de edad (grupo 1, de 1 a 6 años; grupo 2, de 7 a 12 años y grupo 3, de 13 a 18 años). La prevalencia de reflujo gastroesofágico, fué de 138, 100 y 93 para el primer, segundo y tercer grupo respectivamente, siendo más elevada en hombres. Al comparar las diferencias de prevalencia, del grupo 1 vs grupo 2, y del grupo 1 vs grupo 3, estas fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.001$  y  $P < 0.001$ , respectivamente). En tanto, que al comparar el grupo 2 vs grupo 3, no se obtuvieron modificaciones estadísticamente significativas ( $P = NS$ ).

**Conclusión.** La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en nuestra población fué elevada. Se debe considerar el protocolo diagnóstico, en todo paciente asmático.



## ANTECEDENTES

La enfermedad por reflujo gastroesofágico fué reconocida por Eilkinstein en 1935, como un problema clínico de importancia, y en 1970 se identificó a la incompetencia del esfínter como la causa principal de esta patología. (1) La mayoría de los reportes de la literatura médica identificaban a la hernia hiatal como la causa principal del reflujo, por lo que en su manejo quirúrgico fué tomada como la base la reducción de la hernia y la sutura de los pilares diafragmáticos (2), con una recurrencia frecuente del padecimiento. Un 20% de los pacientes con reflujo importante no tienen hernia. (3) La enfermedad producida por el reflujo gastroesofágico (ERGE), es de alta frecuencia (4-5) y constituye el 75% de la patología esofágica. (6) Se considera que aproximadamente el 36 al 45% de la población adulta presenta un episodio de pirosis al mes y el 7% tiene pirosis todos los días, síntoma más frecuente de este padecimiento. (6-7)

### Fisiopatología del reflujo gastroesofágico

1. Disminución del tono del esfínter esofágico en reposo o períodos frecuentes y más prolongados de relajación del mismo, con reflujo gástrico. La insuficiencia del esfínter es causa de la enfermedad en 60 a 70% de los pacientes. (6)
2. Alteraciones de la motilidad esofágica. El sueño altera el peristaltismo esofágico, por lo que el ácido refluído tarda más tiempo en ser depurado y en ser un factor importante en la producción de esofagitis. (8) El 50% de los pacientes con esofagitis significativa tiene retardo en la depuración del ácido. (9) En estudios de 24 horas de monitorización del pH esofágico, se ha demostrado que individuos sanos tienen episodios ocasionales de reflujo gastroesofágico, que se presentan con más frecuencia durante el día y en la

posición de decúbito. Este reflujo se depura con rapidez, independientemente de la posición. (6)

3. Retardo en el vaciamiento gástrico. Este fenómeno se documenta con frecuencia en pacientes con ERGE. Se manifiesta por distensión gástrica y aumento del reflujo fisiológico. (10)
4. Factores locales de la mucosa esofágica. Juegan un papel importante en el desarrollo de esofagitis por menor resistencia al ácido gástrico y álcalis. El elemento dominante del reflujo es el ácido gástrico, sin embargo la bilis y la pepsina pueden producir lesiones graves de la mucosa esofágica. (3)

### Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentes de ERGE, son: pirosis, regurgitación, disfagia, odinofagia, hemorragia, síntomas producidos por broncoaspiración, dolor precordial y sialorrea. La pirosis es el síntoma cardinal, y la regurgitación que le sigue en frecuencia, se agravan después de la ingesta de alimentos, al acostarse y al agacharse. La disfagia y odinofagia se presentan con menor frecuencia. La hemorragia generalmente es microscópica y se puede manifestar por anemia. El sangrado macroscópico es poco frecuente. (8) Los síntomas respiratorios se manifiestan por tos crónica, neumonía de repetición, ronquera y cuadros de hiperreactividad de la vía aérea. No es raro encontrar en la clínica pacientes previamente tratados durante años por asma bronquial, en los que la génesis de su patología es el reflujo, sin embargo el paciente asmático presenta reflujo anormal en el 82%, demostrado por pH-metría. (11)

El 10% de los pacientes con reflujo y con trastornos de la motilidad esofágica, se presenta como dolor precordial y es necesario diferenciarlo de la angina de pecho. (12,13)

Cuando la enfermedad evoluciona a la cronicidad, se presentan complicaciones como ulceración esofágica, que puede asociarse a sangrado, estenosis, esófago de Barret (12 % de los pacientes con endoscopia). (14) El esófago de Barret per se se asocia a reflujo gastroesofágico severo, incompetencia del esfínter esofágico inferior y depuración del ácido retardada. (15-16,17,18)

En la población pediátrica general, el reflujo gastroesofágico, se ha reportado en un 5 a 10 %. 77 % de los pacientes con asma, presentan sintomatología gastrointestinal. Aproximadamente el 24 % de los pacientes con asma, tienen ERGE "silencioso". (19)

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica, existen pocos estudios que examinan la relación del ERGE con inflamación de la vía aérea (20-21). Algunos estudios, han documentado que existe liberación de sustancia P, mediada por ácido a nivel esofágico, lo cual condiciona extravasación de plasma en la vía aérea. (22) La extravasación es potenciada por inhibición central de endopeptidasas, lo cual incrementa la broncoconstricción. (22)

Dos mecanismos de broncoconstricción inducida por ácido a nivel esofágico, han sido propuestas: 1. Reflejo mediado por el vago. El ácido en el esófago distal, causa una broncoconstricción refleja, y 2. Microaspiración. El ácido en el esófago distal, causa un decremento del flujo pico espiratorio, y un incremento de la resistencia respiratoria, así como un incremento en la ventilación minuto. La microaspiración, favorece la hiperreactividad de la vía aérea.

Dentro de la metodología diagnóstica del ERGE, se encuentra la prueba de pH esofágico de 24 horas, con una sensibilidad y especificidad del 95 y 93% respectivamente, estudio que se encuentra disponible en pocos centros

hospitalarios, sin embargo en recientes publicaciones se considera que la endoscopia superior con toma de biopsia esofágica, es otro de los métodos ideales para documentación del reflujo gastroesofágico. (23-32)

El presente estudio, fué diseñado para determinar la prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en la población pediátrica con asma moderada persistente, que acude a consulta en el Departamento de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos".

## PACIENTES Y METODOS

Estudio observacional, que se realizó en la consulta externa del Servicio de Alergia e Inmunología clínica, del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", durante el período comprendido de julio del 2000 a julio del 2001. Se incluyeron 112 pacientes (54 mujeres y 58 hombres) con asma moderada persistente en base a los criterios de clasificación actuales y que reunieron los criterios de inclusión (previa autorización por escrito, del padre o tutor). Los pacientes se incluyeron en tres grupos de estudio: grupo 1, de 1 a 6 años (28 mujeres y 30 hombres, con una edad media de  $4.7 \pm 1.2$ ; grupo 2, de 7 a 12 años (16 mujeres y 12 hombres, con una edad media de  $9 \pm 2.8$ ) y grupo 3, de 13 a 18 años (10 mujeres y 16 hombres, con edad media de  $12 \pm 3.7$ ). Se les realizó historia clínica, exploración física, biometría hemática completa, eosinófilos en moco nasal, cultivo nasal, exudado faríngeo, IgE total, y coproparasitoscópicos. Se realizaron pruebas cutáneas, gammagrafía gastroesofágica, y panendoscopia (que incluyó toma de biopsia esofágica).

El tratamiento específico para el asma o enfermedades asociadas, no fué suspendido. Para la realización de gammagrafía gastroesofágica, se utilizó tecnecio 99 como radiotrazador, el cual era ingerido y en intervalos previamente establecidos (1, 4 y 24 horas posterior a la ingesta), se realizaba un rastreo para determinar datos compatibles con reflujo gastroesofágico. En cuanto al estudio de panendoscopia, los resultados se valoraron de acuerdo a la clasificación de Savary-Miller para reflujo gastroesofágico en: grado 0, mucosa normal; grado I, erosiones simples o múltiples en un sólo pliegue; grado II, erosiones múltiples que afectan varios pliegues; grado III, erosiones múltiples circunferenciales; grado IV, úlcera, estenosis o acortamiento esofágico y grado V, esófago de Barret. Se efectuó microscopía de luz, para evaluación histopatológica de las biopsias obtenidas durante la endoscopia.

## ANALISIS ESTADISTICO

Para establecer la prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, se definieron los casos de positividad de ERGE, divididos entre la población en estudio y multiplicados por el factor 1000.

El análisis de los resultados se efectuó con chi cuadrada, para comparar proporciones en los diferentes grupos de estudio.

## RESULTADOS

Del universo de población pediátrica, que acude a consulta en el Departamento de Alergia e Inmunología clínica, del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" (280 pacientes, con asma bronquial), se incluyeron 112 pacientes. La enfermedad por reflujo gastroesofágico, fué definida en 38 casos, en el primer grupo; en 28 casos, en el segundo grupo y en 26 pacientes en el tercer grupo.

La prevalencia de enfermedad gastroesofágica, fué de 136, 100 y 93, para el primer, segundo y tercer grupo respectivamente. Al comparar las prevalencias entre los diferentes grupos: grupo 1 vs grupo 2, ( $P < 0.001$ ); grupo 1 vs grupo 3, ( $P < 0.001$ ); y finalmente grupo 2 vs grupo 3, ( $P = NS$ ). La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, fué mayor en hombres que en mujeres.

La gammagrafía gastroesofágica, fué positiva en el 40 % de los pacientes (45). Los hallazgos endoscópicos, mostraron en el primer grupo: esofagitis grado I (38), esófago de Barret (3), hiato incompetente (51), gastritis crónica leve a moderada (12), gastritis hemorrágica (3); en el segundo grupo: esofagitis grado I (22), esofagitis grado II (4), esofagitis grado III (1), esófago de Barret (1), hernia hiatal (4), hiato incompetente (22), gastritis crónica leve a moderada (16), gastritis hemorrágica (4), y gastritis alcalina (4), en tanto que en el tercer grupo: esofagitis grado I (18), esofagitis grado II (5), grado IV (1), esófago de Barret (1), hernia hiatal (3), hiato incompetente (17), gastritis crónica leve a moderada (14), gastritis hemorrágica (6) y gastritis alcalina (6).



Los estudios histológicos, mostraron: esofagitis por reflujo (95 %), gastritis crónica (47 %), gastritis crónica agudizada (14.5 %) y esófago de Barret (4.47 %).

En relación a la sintomatología: asintomáticos (67 pacientes -60%-); en los casos de sintomatología positiva (45 pacientes -40%-), los principales síntomas fueron: pirosis (50%), tos (33%), regurgitación (10%), odinofagia (4%), sialorrea (2%) y hemorragia (1%)

RESULTADOS ENDOSCOPICOS.			
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Esofagitis.	38	27	24
Esófago de Barret.	3	1	2
Hiato incompetente.	51	22	17
Hernia hiatal.	0	4	3
Gastritis	15	20	14
Gastritis alcalina	0	4	6

REPORTES HISTOLOGICOS.	
Esofagitis por reflujo.	95%
Gastritis crónica.	47%
Gastritis crónica agudizada.	14. 5%
Esófago de Barret.	4. 47%

SINTOMATOLOGÍA.	
Asintomáticos.	67 (60%)
Sintomáticos.	45 (40%) Pirosis (50%), Tos (33%), Regurgitación (10%), Odinofagia (4%), Sialorrea (2%), Sangrado (1%)

## DISCUSION

El asma se considera una enfermedad crónica, con importantes repercusiones en la calidad de vida de los pacientes. Se ha considerado que la prevalencia y gravedad, es mayor en niños. En diversos estudios, se ha establecido que la incidencia, es mayor en niños hispanicos, que en poblaciones negras o caucásicas. (33-35) La prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico, fué mayor en nuestra población ( 136, 100 y 93, para el primer, segundo y tercer grupo respectivamente), en tanto que en otros estudios se ha establecido en el orden de 47 a 64, dicho incremento puede deberse a una búsqueda intencionada de esta patología, que en un porcentaje elevado es asintomática, y ello exige del clínico una elevada sospecha diagnóstica. (36-38)

La gammagrafía gastroesofágica, es un estudio con una sensibilidad y especificidad media (40 % de positividad, en nuestro estudio), por lo que la negatividad del mismo, no excluye la posibilidad de enfermedad por reflujo gastroesofágico, a pesar de ello se puede considerar un estudio preliminar dentro del protocolo de estudio de ERGE, particularmente en niños. (39-42) Los estudios de panendoscopia, son estudios que permiten un diagnóstico y tratamiento oportuno, en el presente trabajo se mostró una correlación positiva entre los hallazgos endoscópicos y los reportes histopatológicos, lo que implica una elevada certeza diagnóstica cuando es realizado por personal con experiencia. Si bien, se considera que el estudio de elección para definición de reflujo gastroesofágico es la pH-metría de 24 horas, no es un estudio que se encuentre disponible en la mayor parte de los centros hospitalarios y por otra parte no define patologías asociadas. La endoscopia, permite un diagnóstico definitivo (biopsias de sitios sospechosos de patología) y establecer los lineamientos de

tratamiento en función de los hallazgos. Los cambios estructurales (hernia hiatal y/o incompetencia del esfínter esofágico inferior, como factores favorecedores del reflujo gastroesofágico, se documentaron en el 7.84 % y 80 % respectivamente), aspectos que son de importancia en caso de una falla con tratamiento conservador, para considerar la posibilidad de resolución quirúrgica. Por otro lado, dentro del tratamiento de una esofagitis por reflujo, se debe considerar si la misma es relacionada con ácido o por bilis (reflujo alcalino), lo que tiene implicaciones en la terapéutica. Adicionalmente, la posibilidad de esófago de Barrett y su vinculación con adenocarcinoma de esófago, es de tomar en consideración, toda vez que su diagnóstico es sospechado por endoscopia y confirmado por estudio histopatológico, lo que habla de las bondades de este estudio en el abordaje de pacientes con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico, en nuestros pacientes se definió esta patología en el 4.47 %. El índice de sospecha de reflujo gastroesofágico, relacionado con asma aumenta en: pacientes con asma de difícil control, en pacientes con atelectasias o neumonías de repetición, en pacientes cuyos síntomas ocurran 1 a 2 horas después de haber estado en decúbito, en lactantes o niños mayores con vómitos de repetición asociados a tos y sibilancias; en pacientes con intolerancia o abuso de teofilina, beta 2 agonistas o esteroides, y en pacientes con asociación de asma y pirosis, eructos o regurgitación postprandial. (43-45) Cabe señalar, que en un porcentaje elevado los pacientes son asintomáticos (60% en nuestra población), y que las manifestaciones atípicas (asma, neumonía, absceso pulmonar, dolor torácico, sinusitis, otitis, disfonía, tos crónica y tos nocturna) pueden rebasar a las típicas (pirosis, regurgitación, odinofagia). (46-48)

Lo anterior, nos indica la estrecha relación que tiene el reflujo gastroesofágico con asma. Siendo el ERGE, una entidad que se considera un factor disparador de hiperreactividad de la vía aérea, es crucial que el clínico sospeche la posibilidad de esta patología, y que realice oportunamente el protocolo correspondiente para su diagnóstico.

## CONCLUSIONES

1. En el estudio, se concluye una elevada prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico.
2. Existe una correlación positiva entre el reflujo gastroesofágico y el asma, considerándose que el ERGE es un factor disparador de hiperreactividad de la vía aérea.
3. Un elevado porcentaje de pacientes, con enfermedad por reflujo gastroesofágico son asintomáticos. Lo que implica que el clínico tenga una elevada sospecha diagnóstica de esta entidad.
4. La gammagrafía gastroesofágica, es un estudio de relativa utilidad dentro del protocolo de estudio de enfermedad por reflujo gastroesofágico.
5. La endoscopia, es un método diagnóstico y terapéutico, que en manos experimentadas nos precisa el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico, y adicionalmente nos permite documentar patologías asociadas y establecer un tratamiento más específico.
6. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, especialmente en la población infantil, en donde esta entidad no se sospecha, puede disminuir la morbimortalidad.

1.

## BIBLIOGRAFIA

1. Peters J, Heimbacher J, Kauer WK, et al. Clinical and physiologic comparison of laparoscopic and open Nissen funduplication. *J Am Coll Surg* 1995;180:385-393.
2. Bremner RM, Bremner CG, Petters JH, De Meester TR. Fundamentals of antireflux surgery In Minimally invasive surgery of the foregut. Peters JH, De Meester TR, Eds. Quality Medical Publishing Inc, St. Louis Missouri 1994;119-143
3. Dallegmagne B, Weerts JM, Jehaes C. Laparoscopic management of gastroesophageal regflux In Surgical Laparoscopy. Zucker K, De. Quality Medical Publishing Inc, St, Louis Missouri 1993;217-239.
4. O'Reilly MJ, Spencer G, Mulins G. Laparoscopic Funduplication Minimal Acces Surgery Surgical [Technology International II. Breverman MH; Tawes S. Eds. 1993;73-77.
5. Cuschieri A, Nathanson LK, Shimi SM. Laparoscopic antireflux surgery In Operative Manual of Endoscopic Surgery. Cuschieri A, Buess G, Perssat J, Eds. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 1992;280-297.
6. Hinder R, Filipi CH. Laparoscopic Nissen Funduplication In Peters J, DeMeester TR. Minimally Invasive Surgery of the Foregut. Quality Medical Publishing Inc St Louis Missouri 1994;144-158
7. Thompson WG, Heaton KE. Heart burn and globus in apparently healthy people *J Can Med Assoc* 1982;126:46-48.
8. Hogan WJ, Dodds W. Gastroesophageal reflux disease. In: Sleisenger M, Fordtran JS, Eds. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology diagnosis, management* 4th De Philadelphia, PA. WB Saunders Company. 1989;1:594-619
9. Kahrilas PJ, Dodds. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis *Gastroenterology* 1986;594-619.
10. MacCalumm RW, Berkowitz DM, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux *Gastroenterology* 1981;80:285-291.
11. Sanag SJ, Oconnel S. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without branchodilatador therapy. *Gastroenterology* 1990;99:613-620.
12. Lieberman D, Understanding the diverse manifestations of gastroesophageal reflux disease. *Mod Med* 1990;58:66-81.
13. Minami H, McCalumm RW. Chest pain: differentiating esophageal disease from angina pectoris. *Compr Ther* 1982;8:50-58.
14. Winters C, Jr. Spurling TJ, Chabanian SJ. Barrett's esophagus Comparison of benign and malignant cases. *Ann Surg* 1983;198:554-565
15. Skinner DB, Waither BC. Barrett's esophagus: a prevalents occult compli ation of gastroesophageal reflux disease. *Ann Surg* 1983;198:564-565.

RECEIVED  
JAN 10 1994  
LIBRARY  
UNIVERSITY OF MICHIGAN  
ANN ARBOR MI 48106-1064

16. Janson C, DeMeester TR. Barrett's esophagus. functional assessment proposed pathogenesis, and surgical therapy. *Arch Surg* 1983;118:534-549.
17. Gillam P, Keeling P. Barrett's esophagus: pH profile. *Br J Surg* 1987;74:774-776.
18. Herlihy KJ, Orlando RC. Barrett's esophagus. clinical, endoscopic findings. *Gastroenterology* 1984;86:436-443.
19. Coster D, Bower W. Laparoscopic Nissen fundoplication. A curative, safe and cost-effective procedure for complicated gastroesophageal reflux disease. *Surg Lap End* 1995;5:111-117.
20. Stein HJ, Expash EP, DeMeester TR. Circadian esophageal motor function in patients with gastroesophageal reflux disease. *Surgery* 1990;108:769-777
21. Perissat J, Collet D. Laparoscopic treatment of gastroesophageal reflux disease Minimal Access Surgery. *Technology International III* 1994;201-206.
22. Weerts JM, Dallemagne B, Hamoir E. Laparoscopic Nissen fundoplication: detailed analysis of 132 patients. *Surg Lap End* 1993;3:359-364.
23. Susan MH, Richter JE. The Role of Gastroesophageal Reflux in Chronic Cough and Asthma. *Chest* 1997;111:1389-1402.
24. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal Reflux Disease in Asthma. Effects of Medical and Surgical Antireflux Therapy in asthma. Effects of Medical and Surgical Antireflux Therapy on Asthma Control. *Annals of Surgery* 2000;231:150-164
25. Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma: Insight into the association *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:251-259.
26. Field SK. A critical review of the studies of the effects of simulated or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1998;115:848-860.
27. Field SK. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest* 1998;116:766-75.
28. Harding S. Asthma: Role of Gastroesophageal Reflux. *Chronobiol Inter* 1999;16:641-662.
29. Middleton E. Asthma, definition and pathogenesis *Allergy, Principles & Practice*. 1998,838-858.
30. Morini C. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux in intrinsic asthma. *Dig Dis Sci* 1997;1184-1188.
31. Field S. Gastroesophageal Reflux and asthma: Are they related? *Journal of Asthma* 2000;36:631-44
32. Castell D. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Reflux or reflex? *Chest* 1995;108:631
33. Kalimer M. Goals of asthma therapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:169-72.
34. Crain EF, Weiss KB, Bijur PE, et al. An estimate of the prevalence of asthma and wheezing among inner-city children. *Pediatrics* 1994;94:356-62.

35. Rodriguez MR, Becerril AM, Félix EF, et al. Prevalencia de asma aguda en niños. *Rev Alergia Mex* 1998;1:9-12.
36. Harding SM. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:34-9.
37. Theodoropoulos Ds. Gastroesophageal regflux and asthma. *Allergy* 1999;54:651-56.
38. Soria GE, Gómez VJ, Cruz PM, et al. Asma y reflujo gastroesofágico. Correlación diagnóstica entre gamagrafía y endoscopia digestiva. *Rev. Alergia Mex* 2001; XLVIII (2):48-55.
39. Harding M. Gastroesophageal reflux and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:251-59.
40. Sontag SJ. Gastroesophageal reflux and asthma. First multidisciplinary International Symposium on supraesophageal complications of reflux disease. *Am J of Med* 1997;103:84S-92S.
41. Stephen SK. A critical review of the studies of the effects of stimulated effects or real gastroesophageal reflux on pulmonary function in asthmatic adults. *Chest* 1999;115:848-56.
42. Stein MR. Advances in the approach of gastroesophageal reflux and asthma. *J Asthma* 1999;36:315-25.
43. Herve P, Escourrou P, Salmeron S, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux in chronic asthma. *Rev Mal Respir* 1993;10:527-30.
44. Field SK, Underwood M, Brant R, Cowle RL. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms in asthma. *Chest* 1996;109:316-22.
45. Siegel SC. Asthma in infants and children. Part 1. *Allergy and Clin Immunol* 1985;76:1-15.
46. Richer JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Clin North Am* 25(1):75-102.
47. Ludviksdottir D, Bjornsson E, Janson C, Boman G. Habitual coughing and its associations with asthma, anxiety, and gastroesophageal reflux. *Chest* 1996;109:1262-68.
48. Corrad NM. Chronic persistent cough: diagnosis and treatment update. *Pediatr Ann* 1996;25:162-68.