



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
STAR MEDICA INFANTIL PRIVADO**

**“MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS MAS COMUNES ASOCIADAS A
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NEONATOS
ATENDIDOS EN HOSPITAL STAR MEDICA INFANTIL PRIVADO”**

TRABAJO DE INVESTIGACION

PRESENTA:

DRA. YOLANDA ROXANA RODRIGUEZ ZAVALA

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MÉDICA**

MÉXICO D.F.

2008



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
STAR MEDICA INFANTIL PRIVADO**

**“MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS MAS COMUNES ASOCIADAS A
ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NEONATOS
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL STAR MEDICA INFANTIL PRIVADO”**

TRABAJO DE INVESTIGACION

P R E S E N T A

DRA. YOLANDA ROXANA RODRIGUEZ ZAVALA

**PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MÉDICA**

DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

INFECTOLOGA PEDIÁTRA, DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL STAR
MÉDICA INFANTIL PRIVADO. ASESOR DE TESIS

DRA. ADRIANA VALENZUELA FLORES

INFECTOLOGA PEDIÁTRA DEPARTAMENTO DE BIOESTADÍSTICA DEL HOSPITAL
STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO. ASESOR DE TESIS

DR. MARTIN SANCHEZ RUIZ

GASTROENTEROLOGO PEDIATRIA, COORDINADOR DE RESIDENTES HOSPITAL
STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO. ASESOR DE TESIS

DRA. SANDRA PLACENCIA INCLAN

DIRECTOR MEDICO

AGRADECIMIENTOS

“Los ideales son como las estrellas: nunca los alcanzamos, pero, igual que los marinos en altamar, trazamos nuestro camino siguiéndolas”

A mi familia y profesores: gracias por su apoyo incondicional

ÍNDICE

CARÁTULA.....	2
DEDICATORIA.....	3
ÍNDICE.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
ANTECEDENTES.....	7
JUSTIFICACION.....	17
OBJETIVOS.....	18
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	20
IDENTIFICACION DE VARIABLES.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSION.....	26
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	28
ANEXOS.....	32

RESUMEN

Introducción: El reflujo gastroesofágico es una patología frecuente en los neonatos, que no necesariamente sus primeras manifestaciones son digestivas, sino que puede acompañarse y/o presentarse con cianosis, tos, irritabilidad y apneas.

Objetivo: Identificar las principales causas de morbilidad respiratoria que son causa de hospitalización en neonatos con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Material y Métodos: Se analizaron 90 pacientes del servicio de neonatología del Hospital Star Médica Infantil Privado, con el diagnóstico de reflujo gastroesofágico. Se analizó edad, sexo, dificultad respiratoria, tos, apneas, cianosis, vómito y regurgitaciones. El diagnóstico se corroboró por medio de pHmetría, serie esófago gastroduodenal o endoscopia.

Análisis Estadístico: Estudio retrospectivo, epidemiológico, de cohorte (Observacional, bidireccional, sin grupo control).

Resultados: Se encontró un 60% de pacientes masculinos y el 40% de sexo femenino; con una media de edad de 15 días de vida, el 18.9% pacientes prematuros. El diagnóstico se estableció con serie esófago gastroduodenal 75.6%.

La principal manifestación respiratoria fue la cianosis en el 48.9%, seguida de las apneas 45.5%. Las manifestaciones digestivas fueron vómito (35.6%), regurgitación (34.4%). El tratamiento médico más utilizado fue la ranitidina 84.4% y la cisaprida 63.3%. El 15% de los pacientes fueron sometidos a cirugía.

Conclusión: la sintomatología respiratoria es causa de reflujo gastroesofágico, por lo que se deberá descartar reflujo gastroesofágico en los pacientes con sintomatología respiratoria.

ABSTRACT

Introduction: Gastroesophageal reflux is a frequent pathology in newborn infants and its initial manifestations are not necessarily gastrointestinal but rather be accompanied by cyanosis, cough, irritability or apnea.

Objective: To identify main morbidity causes of respiratory tract that requires in-hospital treatment of newborn infants with gastroesophageal reflux.

Material and Methods: 90 patients were diagnosed with gastroesophageal reflux from the Hospital Star Médica Infantil Privado neonatology service were analyzed for age, sex, respiratory distress, cough, apnea, cyanosis, vomit and regurgitations. Diagnosis was confirmed through pHmetry, gastroesophageal barium swallow or endoscopy.

Statistical analysis: Retrospective, epidemiological cohort study. (Observational, bidirectional, no control group).

Results: 60% of patients were masculine and 40% were feminine; median age was 15 days of life, 18.9% of patients were premature newborns. Diagnosis was made with gastroesophageal barium swallow in 75.6% of patients. Main respiratory manifestation was cyanosis in 48.9%, followed by apnea (45.5%). Main gastrointestinal manifestations were vomit (35.6%) and regurgitation (34.4%). The most used pharmacological treatment was ranitidine in 84.4% and cisapride in 63.3% of the patients. Surgical treatment was selected for 15% of the patients.

Conclusion: In this study respiratory signs are frequently a manifestation of gastroesophageal reflux.

ANTECEDENTES

El reflujo gastroesofágico se define como el movimiento retrógrado del contenido gástrico al esófago. El reflujo puede ser a su vez ácido, alcalino, biliar e incluso aire. ⁽¹⁾

No se ha encontrado predilección de sexo, sin embargo de 1997 a 1999, Shahid Sheik y col realizaron un estudio en 112 neonatos, para valorar la frecuencia de reflujo gastroesofágico en pacientes con sintomatología respiratoria encontrado mayor incidencia en el sexo masculino del 69.2% ⁽²⁾. Además de que se ha demostrado una predisposición hereditaria en la mayoría de los casos ⁽³⁾. Que se asocia a herencia autonómica dominante. ⁽⁴⁾

Es más frecuente durante la infancia y disminuye con el paso de los años. Se calcula que casi todos los neonatos sanos (40 al 65%) tienen algún grado de reflujo gastroesofágico, el cual se presenta como regurgitaciones y/o vómito y en el 85% de los pacientes remite antes de los 18 meses de edad. ⁽⁵⁾

El reflujo gastroesofágico se divide en:

a) Fisiológico: cuando hay reflujo gastroesofágico sin manifestaciones respiratorias, ni sistémicas, sin retraso en el crecimiento, en este grupo se encuentran las regurgitaciones. ^(4, 6,)

b) Patológico: también llamado enfermedad por reflujo gastroesofágico. Las manifestaciones clínicas, incluyen:

- Aumento de secreciones bronquiales
- Hipoxia
- Desaturación de oxígeno
- Episodios recurrentes de neumonía
- Apnea y/o episodios de bradicardia
- Irritabilidad
- Pobre ganancia de peso
- Síntomas respiratorios crónicos

El esófago es un tubo muscular, donde las ondas de contracción son responsables de transportar el bolo alimenticio a través del esófago y por último pasa el esfínter esofágico inferior para llegar al estómago.

La presión normal del esfínter esofágico inferior en los recién nacidos pretérmino es de 3.8 mmHg, mientras que en los recién nacidos de término es de 18 mmHg ⁽⁷⁾. Los mecanismos de la barrera anti reflujo son:

- 1) *El Angulo de His*: se le encuentra entre el esófago y el fundus gástrico. La pérdida de la angulación produce dilatación del hiato diafragmático, con probable herniación del esófago inferior y del estómago en la cavidad torácica.
- 2) *El ligamento freno esofágico*: que se extiende desde la parte abdominal del diafragma, a través del hiato esofágico, para juntarse y fundirse con la submucosa.
- 3) *Los pliegues mucosos del orificio del cardias*: que protegen el esófago distal.
- 4) *El hiato diafragmático*: que limita el diámetro esofágico.
- 5) *El esfínter esofágico inferior*: su situación normal es en el hiato diafragmático, con dos terceras partes por debajo del diafragma, sin embargo anatómicamente en los recién nacidos no existe, aunque histológicamente este presente.

Se considera que el tono del esfínter esofágico inferior es el principal mecanismo que previene el reflujo gastroesofágico.

El esfínter esofágico inferior se relaja normalmente de forma inmediata al comenzar la deglución voluntaria o por una onda peristáltica secundaria. Aunque también puede sufrir una relajación como consecuencias de un reflujo vagosimpático iniciado por la estimulación de los mecano – receptores de la pared gástrica.

Las condiciones que contribuyen a la presencia de reflujo gastroesofágico en los neonatos son:

- ✓ Prematurez
- ✓ Asfixia al nacimiento: en un estudio que se realizó en China en 1995 a 1996, se valoró la presencia de reflujo en neonatos, se encontrando que fue discretamente más frecuente en aquellos con asfixia al nacimiento. ⁽⁸⁾
- ✓ Alteraciones neurológicas
- ✓ Anomalías congénitas:
 - ◆ Atresia de esófago
 - ◆ Fístula traqueoesofágica
 - ◆ Onfalocele
 - ◆ Atresia duodenal
 - ◆ Hernia hiatal
 - ◆ Defectos de la pared abdominal
 - ◆ Mal rotación intestinal
- ✓ Oxigenación con membrana extracorpórea
- ✓ Incremento de la presión abdominal: llanto excesivo
- ✓ Efectos de posición: como la posición supina ⁽⁹⁾
- ✓ Medicamentos que producen una disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y acidificación gástrica ^(5,10):
 - Agonistas β adrenérgicos
 - Anticolinérgicos
 - Atropina
 - Dopamina
 - Epinefrina
 - Glucagón
 - Histamina (receptor H2)
 - Insulina
 - Isoproterenol
 - Morfina
 - Nitratos
 - Polipéptido gástrico inhibitorio
 - Salbutamol
 - Xantinas
 - Secretina
 - Teofilina
 - Prostaglandina E1
- ✓ Displasia broncopulmonar
- ✓ Fibrosis quística: los pacientes tienen con esta patología una predisposición hasta 4 veces mayor de presentar reflujo gastroesofágico. ⁽¹¹⁾
- ✓ Gastrostomía: la presencia de reflujo gastroesofágico se considera una complicación de esta cirugía.
- ✓ Obesidad: los niños mayores con sobrepeso presentan con frecuencia reflujo gastroesofágico. ⁽¹²⁾

El reflujo gastroesofágico produce por lo general microaspiraciones pulmonares, con estimulación del nervio vago por presencia continua del material que refluye a nivel del esófago. ⁽¹³⁾

Se considera que el reflujo gastroesofágico es común (35 – 58%) en pacientes con fístulas traqueo esofágicas, y solamente un 6% responden al tratamiento médico, por lo que el resto es sometido a cirugía. En estos pacientes la reincidencia del reflujo gastroesofágico es de un 25%. ⁽¹⁴⁾

Se han hecho diversos estudios, como el realizado por Hamid Reza y col en el 2002 en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico y su relación con síntomas respiratorios como tos (45.7%) e infecciones respiratorias recurrentes (39%), reportando que hasta el 42.3% de los todos pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico presentaban algún síntoma respiratorio en forma crónica. Lo que demuestra que los pacientes con reflujo gastroesofágico importante presentan síntomas respiratorios en forma crónica, si no se inicia un tratamiento adecuado. En los pacientes con alta sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico, se deberá realizar un adecuado abordaje diagnóstico e iniciar un tratamiento. ⁽¹⁵⁾

La relación entre reflujo gastroesofágico y los síntomas respiratorios ha sido difícil de determinar, como por ejemplo la aspiración de contenido gástrico a vías respiratorias ocasiona inflamación y edema dando por resultado estridor y laringoespasma.

Es importante señalar que hay diferencias entre los recién nacidos de término y los prematuros, ya que en estos últimos existe una inmadurez para la adecuada coordinación entre succionar, deglutir y respirar. Lo que favorece las regurgitaciones, vómito y microaspiraciones. Otro grupo que tiene consideraciones especiales son los pacientes con alguna alteración neurológica, si bien es cierto que tienen un mayor riesgo de tener enfermedad por reflujo gastroesofágico con respecto a los pacientes con adecuado desarrollo, tienen mayor riesgo de broncoaspiración por su inadecuada maduración neuromuscular. ⁽²⁾

El reflujo gastroesofágico puede ocasionar en un 94% sintomatología respiratoria diversa. Como se mencionó anteriormente casi todos los neonatos presentan algún grado de reflujo gastroesofágico en forma fisiológica, que puede ocurrir de 1 a 2 veces al día. Llegando a presentar hasta 5 eventos de reflujos gastroesofágico que pueden ocurrir cada hora en recién nacidos sanos, es más frecuente en los prematuros de menos de 1500gr. Y solamente será importante dependiendo de la cantidad y si existen manifestaciones gastrointestinales o extra intestinales que afecten el adecuado desarrollo del neonato. ^(1, 5, 7, 9, 13)

El reflujo gastroesofágico se puede manifestar como *vómito y/o regurgitaciones* que son más comunes en el post prandial inmediato y disminuye en frecuencia después de la primera hora post prandial. ⁽⁷⁾

Los síntomas más frecuentes en los neonatos son:

Regurgitaciones:

Es el movimiento del contenido gástrico a la boca: Se ha encontrado en forma fisiológica en aproximadamente el 20% de los neonatos, sin embargo solamente el 2% requiere de tratamiento. ⁽⁴⁾

Irritabilidad:

Que en los neonatos se manifiesta como llanto sin causa aparente. Se presenta hasta en un 63% de los neonatos con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Se asocia también a problemas para la alimentación. ^(7, 17, 18)

Aumento de secreciones traqueales

Hipoxia con desaturación de oxígeno

Problemas para dormir ⁽¹⁹⁾

Tos recurrente:

La tos incrementa la presión intra abdominal favoreciendo el reflujo gastroesofágico. Además de que hay resolución de la tos hasta en un 70% de los casos después de iniciado el tratamiento anti reflujo. ^(12, 20)

Sibilancias

Episodios recurrentes de neumonía:

Como consecuencia de microaspiraciones, que llegan a la vía aérea inferior.

Estridor:

El contenido del estómago causa irritación de la vía aérea superior. ^(20, 21, 22)

Postura anormal:

Posición de Sandifer ^(4, 23)

Síndrome de muerte súbita:

Aunque no se ha logrado demostrar de forma precisa. ^(21, 23, 24)

Desnutrición

Hay un retraso en el crecimiento y ganancia de peso en los casos de reflujo crónico, con vómito persistente, que evitan la adecuada alimentación del neonato.

Apneas:

Se define apnea en los recién nacidos como la ausencia de la respiración por más de 20 segundos, que se acompaña de bradicardia, cianosis o hipotensión ^(25, 26). Las apneas son el resultado de la inmadurez del control del centro respiratorio. Las apneas del prematuro por lo general se resuelven a la semana 36 a 40 de vida extrauterina. ⁽²⁷⁾

Se cree que la apnea causa estimulación de quimiorreceptores, que condicionan laringoespasma, estridor y otros síntomas respiratorios. ⁽¹⁾

La evidencia de la asociación entre apneas, bradicardia y reflujo gastroesofágico no ha sido demostrado por completo, algunas teorías mencionan que durante la apnea hay estimulación de receptores que causan laringoespasma e hiperreactividad de las vías aéreas. ⁽⁷⁾

Corinna S. Meter y colaboradores en Alemania en el 2001 realizaron un estudio con 99 neonatos prematuros (24 hasta 34 semanas de edad gestacional) donde se valoró la presencia de apneas, asociadas a reflujo gastroesofágico utilizando la impedancia intraluminal, encontrando asociación en el 3.5% de los pacientes. ⁽²⁸⁾

Mientras que Juliann M. Di Fiore y col, a su vez estudiaron de 1998 al 2002 en los Estados Unidos, a 119 pacientes pretérmino (28 hasta 32 semanas de edad gestacional) para valorar la asociación de reflujo gastroesofágico con la presencia de apneas, en este estudio se utilizó la phmetría, reportando que 1% de los episodios de apneas se asociaron a reflujo gastroesfágico. ⁽²⁹⁾

En México también se han realizado estudios similares como el de Poblano Adrian y colaboradores en la ciudad de México del 2002 al 2003, estudiaron 233 neonatos con riesgo de tener apneas (pretérmino, sepsis, Apgar bajo), se reportaron apneas en el 24.66% y que a su vez 29.03% se relaciono con reflujo gastroesofágico, es importante mencionar que los pacientes con apneas recibieron tratamiento con teofilina y aminofilina. ⁽²⁵⁾

Mientras que la asociación con asma, bronquitis o neumonía en pacientes mayores ha sido difícil de documentar, siendo en la mayoría de los casos circunstanciales o coadyuvantes unos de otros.

Se reporta que desde un 30 a 80% de los pacientes con reflujo gastroesofágico, tienen asma y que el tratamiento anti reflujo es útil para la disminución de los síntomas del reflujo. ⁽²⁰⁾

El diagnóstico de enfermedad de reflujo gastroesofágico es clínico, sin embargo hay que realizar una diferencia entre reflujo gastroesofágico fisiológico y enfermedad por reflujo gastroesofágico. (Tabla 1)

FISIOLÓGICO	SINTOMÁTICO
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Adecuada ganancia de peso ◆ Regurgitación ocasional ◆ Adecuada succión durante la alimentación ◆ Actividad normal ◆ Neurológicamente normal ◆ No apneas, ni bradicardias ◆ No anemia ◆ No residuo antes de la alimentación ◆ Vómito de contenido lácteo o ácido 	<ul style="list-style-type: none"> ● Falla en el crecimiento ● Regurgitación con llanto ● Mala succión durante la alimentación (disminución del apetito) ● Decaído, irritable ● Alteración neurológica ● Apneas y bradicardia ● Anemia ● Residuo antes de la alimentación ● Vómito de contenido lácteo, ácido, restos de sangre, biliar

Tabla 1 ⁽¹⁾

Serie esófago gastroduodenal:

Ayuda a descartar anomalías anatómicas, como estenosis pilórica, fístulas, obstrucción gástrica, mal rotación intestinal, atresia. ^(4,14)

La sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico es de menos del 50% en pacientes menores de un año. En un estudio que se realizó en el Hospital San José Tec de Monterrey con 41 pacientes menores de 1 año, se encontró una sensibilidad de 40%, con una especificidad del 25%. ⁽³⁰⁾. Sin embargo la serie esófago gastroduodenal se ha convertido en un estudio muy utilizado en la práctica médica para realizar el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Tiene el riesgo de causar broncoaspiración del medio de contraste.

Monitorización del pH:

También llamada pHmetría, se considera el estándar de oro para el complemento diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico ^(8,18, 31). Donde el pH ácido sugiere la presencia de reflujo de contenido gástrico en el esófago. Tiene la ventaja de que es fácil de realizar, sin embargo tiene la desventaja de no detectar reflujo no ácido. Esto es importante en los neonatos prematuros quienes por lo general tienen un pH por arriba de 4 en más del 90% de los casos por lo que es difícil demostrar el reflujo con esta técnica. Siendo actualmente desplazada en otras partes del mundo por la impedancia. ⁽⁹⁾ Tiene el 100% de sensibilidad y el 94% de especificidad en lactantes y niños mayores. Sin embargo en los neonatos pHmetría tiene una especificidad de hasta el 30%, por el alto porcentaje de reflujo alcalino que es más frecuente a esta edad. ⁽¹⁰⁾

El pH gástrico de los neonatos es muy variable, porque la alimentación frecuente (leche), causa alcalinización del contenido gástrico. Por lo que la pHmetría convencional no es útil para valorar el reflujo gastroesofágico. ⁽¹⁹⁾

Por lo que es importante considerar que la pHmetría en los neonatos, puede subestimar al reflujo porque no considera los eventos de reflujo no ácido ⁽¹⁾. Además de que se pueden reportar resultados falsos positivos, porque la alimentación es un potente estímulo de reflujo, además de que algunos alimentos pueden neutralizar el pH gástrico y por lo tanto no contar los eventos de reflujo alcalino. ⁽³¹⁾

Endoscopia y biopsia de esófago:

Esta técnica permite la visualización de la mucosa esofágica y la toma de biopsias para determinar si existe lesión de la mucosa, además de identificar otras causas de esofagitis como infecciones, esofagitis eosinofílica. Se recomienda en pacientes mayores de 2 kg, por que hay que someter al paciente a anestesia general y depende en gran medida de la experiencia del endoscopista. ⁽³⁰⁾

La presencia de uno o más eosinófilos epiteliales permite establecer el diagnóstico de reflujo gastroesofágico en los neonatos.

Se ha reportado que hasta en un 26% de los pacientes que presentan datos de esofagitis, se reporta alteraciones en la pHmetría. ⁽¹⁸⁾

Manometría:

Permite la evaluación de la motilidad del esófago y la correlación que puede existir con la presencia de reflujo gastroesofágico ⁽¹⁾. En la mayoría de los pacientes con reflujo gastroesofágico hay disminución de la presión del esfínter esofágico inferior.

No es un estudio que se solicite de rutina, porque se requiere del equipo y personal calificado para realizarlo.

Impedancia

Es un método nuevo, que permite identificar el flujo intra esofágico anterógrado y retrógrado tanto de líquidos como de gas. Tiene varias ventajas como que es un método inocuo que permite detectar reflujos ácidos y no ácidos, además permite la detección de volúmenes pequeños desde 0.1 ml. Actualmente no esta disponible en México. ^(9, 32)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los vómitos recurrentes, la tos, las sibilancias, la irritabilidad, las infecciones respiratorias de repetición y regurgitaciones pueden ser causados por otras alteraciones que no necesariamente tengan que ver con la enfermedad por reflujo gastroesofágico, como ⁽⁹⁾:

- Alergia a la proteína de la leche
- Hipertrofia del píloro
- Enterocolitis necrosante
- Vólvulos
- Infecciones varias
- Divertículo de Meckel
- Ileo meconial
- Obstrucción intestinal

La alergia a la proteína de la leche de vaca se asocia a reflujo gastroesofágico hasta en un 50% de los pacientes menores de un año. Cabe mencionar que la sintomatología es muy similar entre ambas entidades. ^(4,18) (Tabla 2)

SINTOMAS DE ALERGIA A LA PROTEINA DE LECHE DE VACA
Llanto
Irritabilidad
Cólicos
Rechazo a la alimentación
Vómito
Regurgitaciones
Alteraciones del sueño

Tabla 2 ⁽⁴⁾

TRATAMIENTO

No en todos los casos de reflujo gastroesofágico se requiere tratamiento, solamente se deberá indicar en aquellos casos en que se tengan repercusiones sistémicas.

El tratamiento lo podemos dividir en:

“CONSERVADOR”

Medidas generales: no se ha demostrado del todo que sentar a los pacientes disminuyan los episodios de reflujo gastroesofágico ⁽⁷⁾. Sin embargo se recomienda la posición boca abajo con elevación de 30 grados de la cabeza y decúbito lateral izquierda para disminuir los episodios de reflujo. ⁽¹⁾

El uso de alimentación al seno materno se asocia a menos eventos de reflujo gastroesofágico, en relación a los neonatos alimentados con fórmulas industriales, ya que el vaciamiento gástrico es más rápido con la leche materna. Se realizó un estudio por M. Nabeel Khalaf y colaboradores en 150 neonatos, encontrando que los pacientes que fueron alimentados con fórmula maternizada presentaron hasta un 4% más eventos de reflujo gastroesofágico con respecto a los neonatos alimentados con leche humana. ⁽²³⁾

Con respecto al uso de fórmulas infantiles espesadas, no existen suficientes estudios que demuestren su eficacia. ⁽⁴⁾

El uso de fórmulas con cereales de maíz, arroz y avena ayudan a disminuir los eventos sintomáticos de reflujo gastroesofágico como vómito, llanto, irritabilidad aunque el reflujo persiste ⁽³³⁾. En Alemania se realizó un estudio comparativo entre una fórmula espesada

con algarrobo y una fórmula normal en 44 pacientes, para valorar la eficacia de este tipo de fórmulas al disminuir el grado de reflujo gastroesofágico, con ayuda de la impedancia trans esofágica. Encontrando que los eventos de reflujo gastroesofágico fueron discretamente más frecuentes (0.8%) en los pacientes alimentados con la fórmula sin espesar, sin embargo la sintomatología sí disminuyó en los pacientes alimentados con las fórmulas espesas, disminuyendo principalmente las regurgitaciones. ⁽³⁴⁾

El cereal con el que mayor frecuencia se espesan las formulas para neonatos es el arroz. ^(7, 33)

“MEDICAMENTOS”

Se incluyen procinéticos, anti ácidos, antagonistas de receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones.

Cisaprida:

Incrementa la presión del esfínter esofágico inferior e incrementa la peristalsis.

Se realizó un estudio en Australia con 52 neonatos pretérmino, encontrando que aquellos con peso menor de 3 kg, la vida media de la cisaprida fue mayor en comparación con los pacientes con mayor peso, por lo que es importante revisar periódicamente los cambios de peso de los pacientes para reajustar las dosis. ⁽³⁵⁾

En Pennsylvania, U.S.A. se realizó un estudio en 46 hospitales para valorar la frecuencia de utilización de la cisaprida en neonatos pretérmino (menores de 37 semanas de edad gestacional) y sus efectos adversos más frecuentes. Se reportaron 58 de 205 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico, donde el 19.1% de los pacientes recibieron cisaprida como tratamiento y solamente se reportaron 2 casos con efectos adversos como arritmias. ⁽³⁶⁾

Sin embargo se reportan efectos adversos importantes como la prolongación del segmento QT, arritmias ventriculares. Por lo que se encuentra contraindicada en pacientes con alguna patología de corazón. ⁽²²⁾

Si se llega a asociar con macrólidos (eritromicina, claritromicina), antifúngicos (ketoconazol, fluconazol), hay aumento de la concentración sérica de la cisaprida, que aumenta su toxicidad. ^(4, 35, 36)

Metoclopramida:

Incrementa la presión del esfínter esofágico inferior. Dentro de los efectos colaterales que presenta encontramos síntomas extrapiramidales, sedación, irritabilidad, que por lo general son dosis dependientes. ⁽³⁶⁾

Domperidona:

Incrementa la presión del esfínter esofágico inferior. Se considera que debe asociarse a otros medicamentos anti reflujo para mayor eficacia en el tratamiento.

Eritromicina:

Es un antibiótico (macrólido). Se utiliza como procinético, incrementa las contracciones del antro gástrico y del duodeno. Sin embargo tiene muchos efectos adversos como arritmias, estenosis del píloro por lo que no se utiliza con mucha frecuencia en los neonatos. ⁽⁹⁾

Ranitidina:

Es un inhibidor de receptores H2. Disminuye la producción de ácido gástrico.

Omeprazol:

Es un inhibidor de la bomba de protones. Se recomienda en pacientes que no responden a los inhibidores de H2. En pacientes que presenten lesiones en esófago como esofagitis.

Los medicamentos que se encargan de neutralizar el jugo gástrico como el subsalicilato de bismuto, gel de aluminio, leche de magnesia, son útiles en niños mayores, mientras que en los neonatos no se recomiendan por que pueden ocasionar constipación y/o diarrea.

“CIRUGIA”

La cirugía anti reflujo tiene como finalidad evitar el reflujo de contenido gástrico al esófago. No existe un consenso general sobre cuales son las indicaciones precisas para realizar cirugía en los neonatos con enfermedad por reflujo gastroesofágico. Además de que no queda claro el tiempo necesario para valorar los resultados del tratamiento médico e indicar cirugía.⁽³⁷⁾

La funduplicatura tipo Nissen es la cirugía más utilizada para los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico^(38, 39). Se recomienda solamente que el tratamiento médico falle en el control de la enfermedad por reflujo gastroesofágico^(7, 40, 41, 42). Se recomienda principalmente en recién nacidos que tengan por lo menos 2 kg de peso.

Indicaciones:

- Episodios recurrentes de neumonía
- Vómito persistente
- Úlceras de esófago
- Microaspiraciones
- Tratamiento médico crónico
- Esófago de Barrett
- Inadecuada ganancia de peso
- Hernia de Bochdalek

Actualmente se está utilizando con mayor frecuencia la cirugía por laparoscopia, que tiene ventajas por ser una cirugía de mínima invasión, con visión magnificada de la zona quirúrgica, recuperación más rápida, mejor resultado cosmético, menor tiempo de hospitalización, sin embargo, depende en gran medida de la experiencia de cada cirujano y centro hospitalario.^(37, 42)

En Argentina se realizó en el 2003, un estudio en 6 pacientes en los que se indicó cirugía antirreflujo ante la falta de respuesta al tratamiento médico inicial, el diagnóstico de reflujo gastroesofágico fue por serie esófago gastroduodenal, con presencia de síntomas como apneas, tos crónica, cianosis, pérdida de peso. En todos se realizó funduplicatura tipo Nissen, con desaparición de la sintomatología respiratoria en todos los pacientes. Se realizó un control con serie esófago gastroduodenal que no mostró evidencia de reflujo gastroesofágico⁽³⁷⁾. Los resultados del éxito de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

son variables, mientras que algunos mencionan que tienen una tasa de éxito importante, otros mencionan que las complicaciones son mayores en pacientes con alteraciones neurológicas, que se acompañan de desnutrición, epilepsia, con una morbilidad que va desde el 12% hasta el 49% de los pacientes pos operados. Con reincidencia de la sintomatología de hasta un 80% después de un año de realizada la cirugía. ⁽⁴³⁾

En Austria se realizó de 1985 a 1999, en el que se incluyeron 38 pacientes con alguna alteración neurológica con enfermedad de reflujo gastroesofágico y diversa sintomatología (vómito, dificultad para la alimentación oral, regurgitaciones, hematemesis, infecciones respiratorias recurrentes), con diagnóstico corroborado de enfermedad por reflujo gastroesofágico con pHmetría, manometría y endoscopia. Se informa que todos los pacientes presentaron mejoría de la sintomatología, con incremento de peso, disminución de los episodios de tos sin embargo un mes después 22% de los pacientes presentaron complicaciones posquirúrgicas, como infecciones pulmonares, atelectasias, infecciones, estenosis duodenal, adherencias. 2 años después un 49% de los pacientes presentaron nuevamente reflujo gastroesofágico y el 15% necesitaron reintervención quirúrgica. ⁽⁴³⁾

Dentro de las complicaciones de la cirugía tenemos ⁽³⁹⁾:

- ❖ Disfagia: es la más frecuente
- ❖ Infecciones nosocomiales
- ❖ Dehiscencia de herida quirúrgica
- ❖ Hernia paraesofágica

Se realizó un estudio retrospectivo en Washington por Adam B. Goldin y Col con 1142 pacientes en los que se realizaron funduplicatura tipo Nissen, donde se reporta que un 25% de los pacientes persistieron con sintomatología o por lo menos con reflujo gastroesofágico valorado por pHmetría, y un 65% de los casos sí presentó mejoría de los síntomas respiratorios. También en Noruega, se realizó otro estudio similar, reportando que hasta el 65% de los pacientes presentaron mejoría en la sintomatología respiratoria. ⁽³⁸⁾

Es importante mencionar que en los casos arriba mencionados, los pacientes con alguna alteración neurológica, presentaron recurrencia de la sintomatología respiratoria, hasta en un 71% de los casos, pero solamente un pequeño porcentaje requirió nuevamente de una segunda reintervención quirúrgica.

JUSTIFICACIÓN

El reflujo gastroesofágico es causa frecuente de síntomas digestivos y/o respiratorios que pueden suponer un peligro potencial para la vida de los pacientes, una mayor morbilidad y estancia intrahospitalaria.

Casi todos los niños presentan algún grado de reflujo gastroesofágico durante el primer mes de vida, que en caso de ser importante se asociará a sintomatología no digestiva.

Continúa siendo controversial si el reflujo gastroesofágico y los síntomas respiratorios tiene alguna relación directa, o si pueden coexistir secundarios a la inmadurez central del control de la vía aérea superior y del esfínter esofágico inferior.

En el Hospital Infantil Privado se internan neonatos con diversa sintomatología respiratoria, sin embargo es importante realizar diagnóstico diferencial con reflujo gastroesofágico, con el fin de evitar complicaciones, realizando un adecuado abordaje diagnóstico e iniciar un tratamiento oportuno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los principales síntomas respiratorios que ocasionan internamiento en recién nacidos con reflujo gastroesofágico en el HIP?

OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar las principales causas de morbilidad (del aparato respiratorio) que causan hospitalización en neonatos con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ❖ Identificar las principales manifestaciones respiratorias secundarias a enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- ❖ Conocer los métodos diagnósticos más utilizados para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- ❖ Conocer los tratamientos más utilizados para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, con manifestaciones respiratorias en el recién nacido.
- ❖ Identificar las complicaciones respiratorias más frecuentes de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en el recién nacido.

DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO

Epidemiológico.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohorte (Observacional, bidireccional, sin grupo de control).

SEDE DE LA INVESTIGACIÓN

Hospital Star Medica Infantil Privado.

PERIODO DEL ESTUDIO

Junio del 2002 a Junio 2007.

POBLACION DE INVESTIGACION

Se incluyeron a todos los neonatos con el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico, hospitalizados en el servicio de neonatología.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

CRITERIOS DE INCLUSION

Todos los pacientes menores de 28 días de vida, de cualquier sexo, que ingresaron al servicio de neonatología con diagnóstico confirmado de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico mayores de 28 días de vida.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes con expediente clínico incompleto.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- Edad
- Sexo

VARIABLE INDEPENDIENTE

- Reflujo gastroesofágico

VARIABLE DEPENDIENTE

- Manifestaciones respiratorias
- Comorbilidades

DEFINICION DE VARIABLES OPERACIONALES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	FORMA DE MEDICION
Reflujo	Es el movimiento retrógrado del contenido gástrico al esófago	Manifestaciones Clínicas Estudios de Apoyo	Si/No
Manifestaciones Respiratorias	Síntomas y signos respiratorios relacionados con reflujo	Tos Cianosis Apneas Dificultad respiratoria	Si/No
Comorbilidades	Sintomatología asociada a reflujo	Regurgitaciones Vómito	Si/No
Diagnóstico	Estudios de gabinete para corroborar el reflujo	SEGD pHmetría Endoscopia Ultrasonido	Si/No
Tratamiento	Medicamentos utilizados para reflujo y cirugía	Ranitidina Cisaprida Metoclopramida Omeprazol Domperidona Cirugía	Si/No

RESULTADOS

Durante el periodo del estudio, se estudiaron 90 recién nacidos de los cuales el 60% son del sexo masculino y el 40% del sexo femenino. No se encontró diferencia estadística entre ambos grupos. De acuerdo con la edad gestacional el 18.9% de los pacientes fueron recién nacidos prematuros (*Tabla 3*)

EDAD GESTACIONAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
30 Semanas	2	2.2
33 Semanas	1	1.1
34 Semanas	3	3.3
35 Semanas	5	5.6
36 Semanas	3	3.3
37 Semanas	2	2.2
Mayores de 38 Semanas	74	82.2
TOTAL	90	99.9

Tabla 3

La media de la edad de los recién nacidos fue de 15 días de vida (DE: \pm 8.7 días). El promedio de estancia hospitalaria fue de 6 días (LIC₂₅₋₇₅: 3 -11 días). La frecuencia de reflujo gastroesofágico varió entre 13.3% y 18.9% en los últimos seis años (2002-2007).

Observándose un mayor incremento de pacientes en los últimos dos años de hasta un 18.8% en el 2006 – 2007. (*Figura 1*)

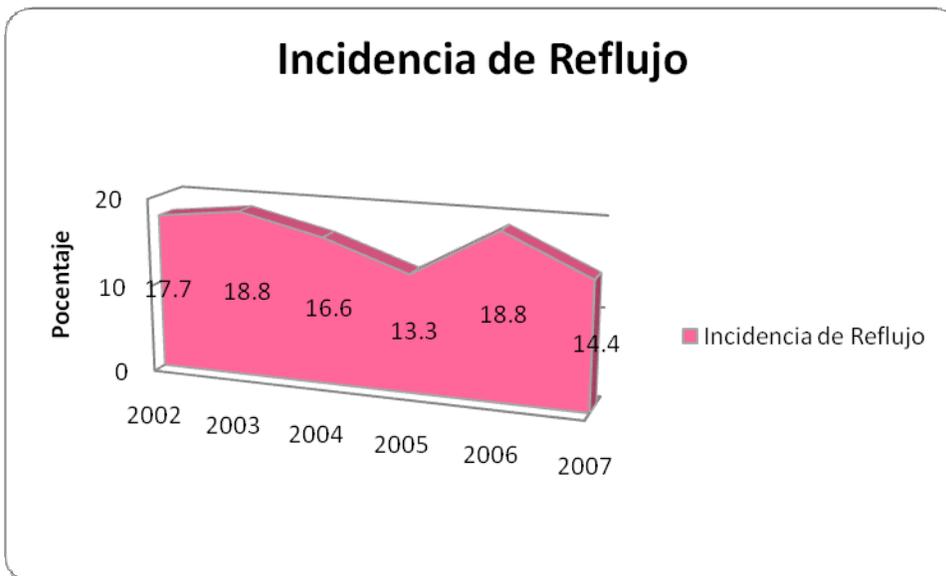


Figura 1

En un 30% de los casos se utilizó más de un estudio diagnóstico. Siendo la serie esofagogástrica duodenal la más frecuente (75.6%), seguido de la clínica en el 32.2%, también se incluyeron otros estudios como la pHmetría, endoscopia, gammagrama gástrico y la polisomnografía del sueño. (*Figura 2*)

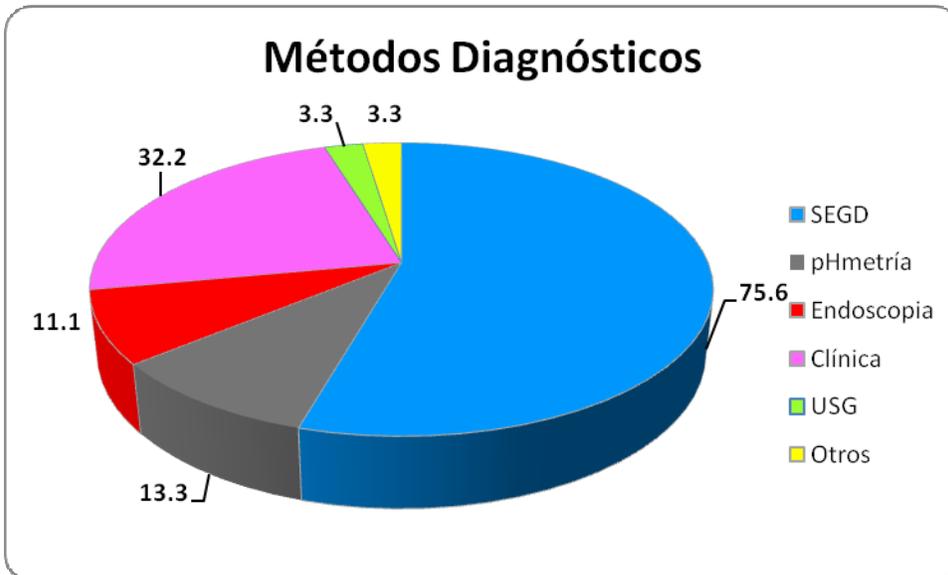


Figura 2

La principal manifestación respiratoria que se observó en los pacientes fue la cianosis 48.9% de los casos 2 pacientes con cianosis tuvieron cardiopatías (persistencia de conducto arterioso y comunicación interauricular), seguida por las apneas 45.5%, las manifestaciones respiratorias se muestran en la *figura 3*.

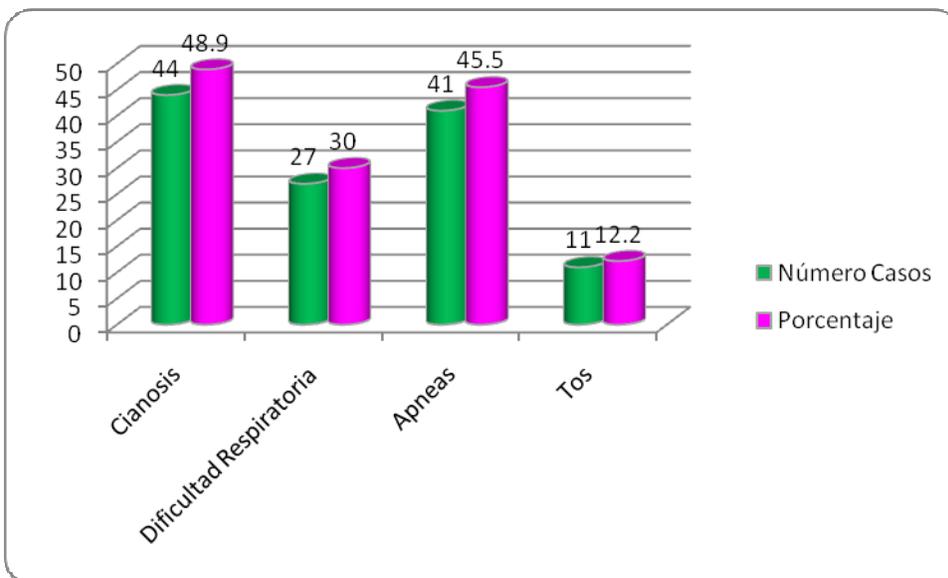


Figura 3

También se reportaron otros síntomas además de los respiratorios como vómitos (35.6%), regurgitaciones (34.4%) e irritabilidad (16.7%). Encontrando más frecuentemente a la cianosis (48.9%), seguida de las apneas (45.5%) y en tercer lugar el vómito (34.4%).(Figura 4)

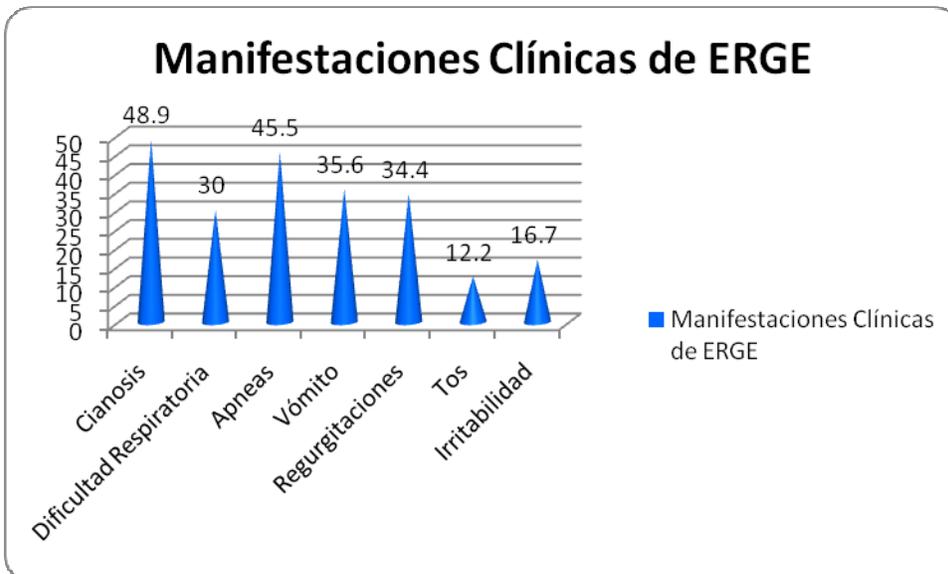


Figura 4

El tratamiento más utilizado es el uso de los medicamentos, siendo la ranitidina (84.4%) seguida de la cisaprida (63.3%), las más frecuentes. Además de que también se utilizaron otros medicamentos como la metoclopramida, domperidona y omeprazol, cabe señalar que los pacientes recibieron terapias combinadas, la más común con ranitidina y cisaprida. (Figura 5)

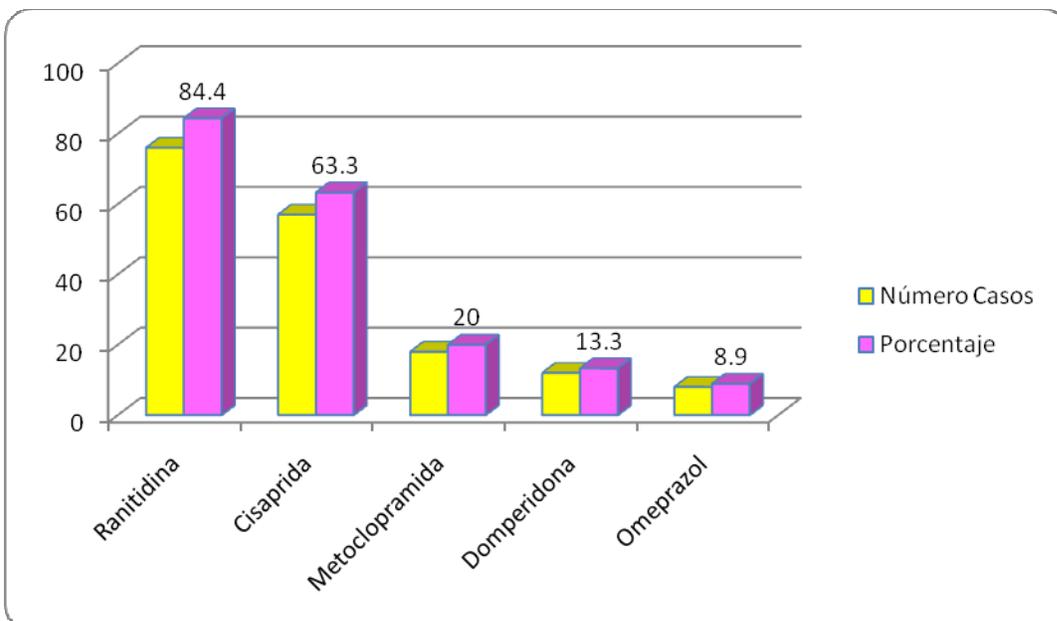


Figura 5

Los pacientes que se sometieron a cirugía fueron el 15.5%. Encontrando que en los dos últimos años, ha habido un incremento en el tratamiento quirúrgico para el reflujo en los neonatos (35.71%). (Figura 6)

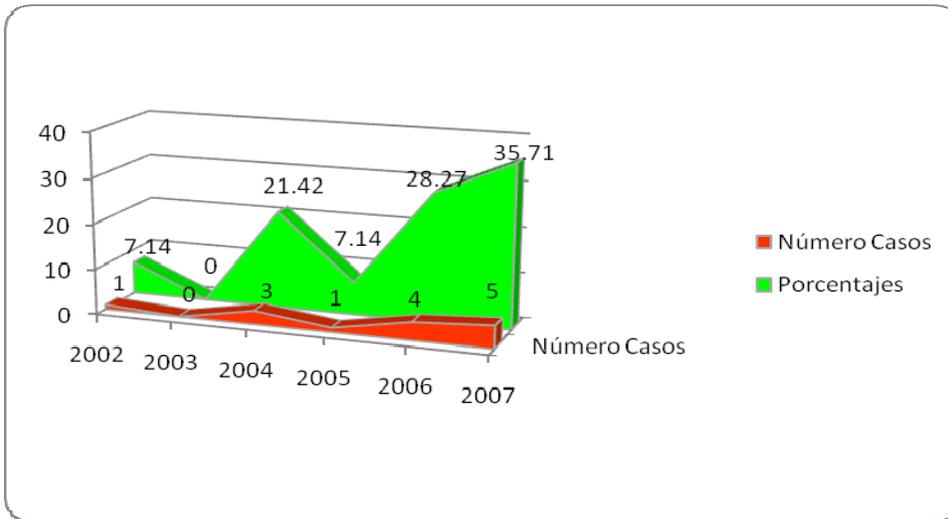


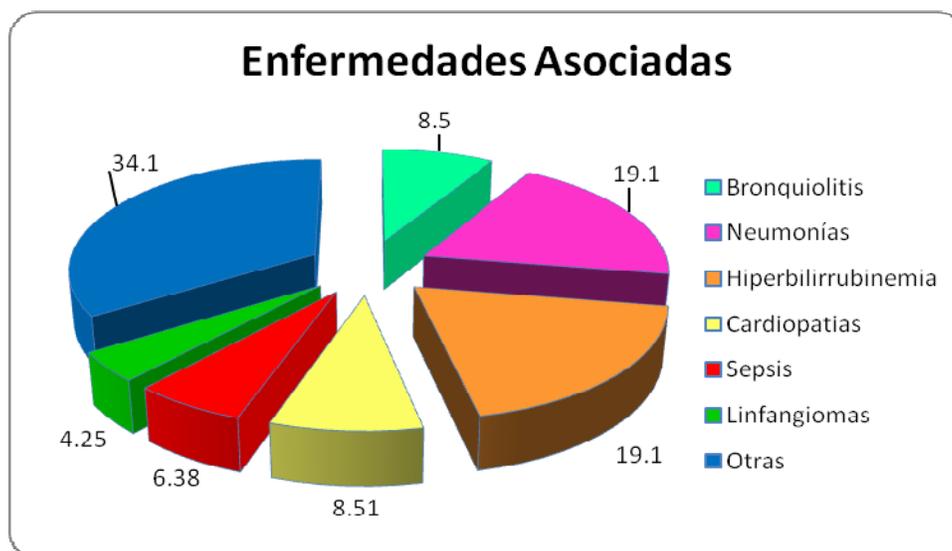
Figura 6

Se observó que la cirugía por laparoscopia es más frecuente (64.28%), que la cirugía abierta (35.71%). (Tabla 4)

	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Cirugía Abierta	5	35.17
Cirugía Cerrada	9	64.28
TOTAL	14	99.45

Tabla 4

Solamente un 10% de los pacientes presentaron alguna complicación dentro de su estancia intrahospitalaria. Se reporta una comorbilidad de 47.7% de los casos. (Gráfica 8)



Gráfica 8

DISCUSION

Se estima que normalmente casi todos los neonatos presentan eventos de reflujo gastroesofágico en forma asintomática, sin repercusión alguna en su desarrollo, por lo general con resolución espontánea conforme el paciente crece, sin requerir ningún tipo de tratamiento. ^(5, 7, 22, 23)

En esta revisión el reflujo gastroesofágico fue más frecuente en el sexo masculino en un 60%, similar al 69% que se encontró en el estudio de de Shaid Sheik. ⁽²⁾

La incidencia de reflujo gastroesofágico es mayor en los pacientes prematuros en el estudio, como el realizado por Y. Preechagoon y col que encontraron que el 47.7% de pacientes prematuros tenían otra enfermedad además de reflujo similar a lo que se encontró en esta revisión en donde el 47.7% de los pacientes a su ingreso tenían otra enfermedades (neumonías, bronquiolitis, hiperbilirrubinemias) ⁽³⁵⁾ sin embargo no fue posible confirmar que el reflujo sea secundario a la enfermedad de base. Esto requerirá de una futura línea de investigación.

El reflujo gastroesofágico se manifiesta hasta en un 94% con algún síntoma respiratorio ⁽¹³⁾, en este estudio el 100% de los pacientes los presentaron.

Dentro de las manifestaciones respiratorias que más frecuentemente se reportan en la literatura, es la presencia de apneas ^(9, 15, 28, 29). Aunque no se ha podido demostrar por completo que estas, sean causadas por reflujo gastroesofágico. Mientras que en este estudio se la cianosis fue el principal síntoma respiratorio en un 48.8%, sin embargo por el carácter de este estudio no podemos saber los factores que influyeron para los resultados.

Otros síntomas que se encontraron con menor frecuencia son la irritabilidad y la tos, mientras que en el estudio de Orestein SR las principales manifestaciones respiratorias fue la presencia de tos crónica, sin embargo hay que tener en cuenta que en ese estudio realizó su estudio en pacientes mayores de edad. ⁽¹⁶⁾

A pesar de que diversos autores consideran a la pHmetría como método de elección para confirmar el reflujo gastroesofágico ^(8, 18, 37), en nuestro medio la serie esófago gastroduodenal sigue siendo el método diagnóstico más utilizado. Una desventaja de la pHmetría intraesofágica en los recién nacidos es que subestima la duración de la exposición al ácido, ya que no toma en cuenta los episodios de reflujo gastroesofágico no ácidos, que son más frecuentes en los neonatos con relación a niños mayores. ⁽¹⁷⁾

Los demás estudios complementarios como la endoscopia, ultrasonografía y el gammagrama gástrico tuvieron poca significancia en este estudio ya que solamente en el 3.3% de los pacientes se utilizaron. También en la literatura no son estudios que se realicen de forma rutinaria. ^(19, 34, 40)

Por lo general los pacientes con reflujo gastroesofágico, reciben tratamientos combinados ⁽²²⁾, en este estudio son los tratamientos más frecuentemente utilizados la ranitidina y la cisaprida. ⁽³⁶⁾

En relación con el tratamiento quirúrgico su uso ha ido en aumento, mostrando una mayor tendencia en este hospital en los 2 últimos años, la técnica más frecuente el uso de la laparoscopia. ^(37,42, 44)

CONCLUSIONES

- ♦ Se demostró que los principales síntomas respiratorios asociados a la enfermedad por reflujo gastroesofágico en esta revisión es la cianosis, seguida de las apneas, dificultad respiratoria, tos.
- ♦ El método diagnóstico complementario más frecuentemente utilizado en los pacientes con reflujo gastroesofágico es la serie esófago gastroduodenal.
- ♦ Los medicamentos más frecuentemente utilizados son la ranitidina y la cisaprida.
- ♦ La cirugía ocupa un lugar importante en los pacientes donde el tratamiento médico y las medidas generales no son eficaces para controlar la enfermedad por reflujo gastroesofágico. En los dos últimos años la cirugía laparoscópica se utiliza con mayor frecuencia.
- ♦ Los pacientes que ingresaron en un alto porcentaje (47.7%) presentaron otras enfermedades asociadas, siendo las más frecuentes las neumonías y la bronquiolitis.

BIBLIOGRAFIA

1. Sudarshan Rao Jadchela. *Gastroesophageal Reflux In The Neonate*. Clinics in Perinatology. U.S.A. March, 2002. 29: 135 – 158.
2. Shahid Sheikh, Elizabeth Allen, Richard Shell, Jean Hruschak. *Chronic Aspiration Without Gastroesophageal Reflux as a Cause of Chronic Respiratory Symptoms in Neurologically Normal Infants*. CHEST, 2001. 120: 1190 – 1195.
3. J. Christopher Post, Fen Ze and Gert D. Ehrlich. *Genetics of Pediatric gastroesophageal reflux*. Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2005. 5: 5 -9.
4. Silvia Salvatore, MD, and Yvan Vanderplas, MD. *Gastroesophageal Reflux and Cow Milk Allergy: is There a Link?*. Pediatrics, 2002. 110: 972 – 984.
5. L. Peña Quintana, H. Arma Ramos, J.C. Ramos Varela. *Reflujo gastroesofágico: concepto y diagnóstico*. Unidad de Gastroenterología, hepatología, nutrición pediátrica. Enero – Abril, 2006. Pág. 47 – 54.
6. Neelam Mohan, Arun Soni, *Gastro-esophageal Reflux in Neonates*. Journal of Neonatology. New Delhi, India. Jul. – Sep, 2002. 16: 257 – 266.
7. Sudarshan R. Jadcherla MD, Colin D. Rudolph MD. *Gastroesophageal Reflux in the Preterm Neonate*. NeoReviews. February, 2005. 6: e87 – e98.
8. Mei Sun, Wei-Lin Wang, Wei Wang, De-Liang Wen. *Gastroesophageal manometry and 24-hour double, pH monitoring in neonates with birth asphyxia*. World Journal of Gastroenterology. Beijing, China, 2001. 7 (5): 695 – 697.
9. Christian F. Poets. *Gastroesophageal Reflux: A critical review of its role in preterm infants*. Pediatrics, February, 2004. 113: 28 – 32.
10. Ng Steven Chin – Yuen, Quak, Seng – Hock. *Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants: Norms for Extended Distal Esophageal pH Monitoring (Original Articles)*. National University of Singapore, Singapore. May, 1998.
11. Ralf G Heine, Brenda M Button, Anthony Olinsky, Peter D Phelan. *Gastroesophageal reflux in infants under 6 months with cystic fibrosis*. Arch Dis Child, 1998. 78: 44 - 48.
12. Stephen K. Field. *Asthma and Gastroesophageal Reflux: Another Piece in the Puzzle?*. CHEST, 2002. 121: 1024 – 1027.

- 13.** Carlos Alberto Velasco MD, Ángelo Giovanni Valencia MD, Maira Patricia Sánchez MD. *Asociación entre síntomas digestivos y/o respiratorios y parámetros de la pHmetría intraesofágica ambulatoria de 24 horas en niños.* Colombia Médica, 2007. 38 (Supl 1): 14 - 18.
- 14.** Thomas Kovesi, Steven Rubin. *Long-term Complications of Congenital Esophageal Atresia and/or Tracheoesophageal Fistula.* CHEST, 2004. 126: 915 – 925.
- 15.** Hamid Reza, Masomeh Ghafary. *Gastroesophageal Reflux as Cause of Chronic Respiratory Symptoms.* Indian Journal of Pediatrics. India. February, 2002. 69: 137 – 139.
- 16.** Orenstein SR. *Controversies in pediatric gastroesophageal reflux.* Journal Pediatric Gastroenterology Nutrition. 1992. 14: 338 – 348 .
- 17.** Lori Mahajan, Robert Wyllie, Luis Oliva, Francisco Balsells. *Reproducibility of 24- Hour Intraesophageal pH Monitoring in Pediatric Patients.* Pediatrics, 1998. 101: 260 – 263.
- 18.** Yvan Vanderplas, MD; Marck Verghote, MD; Leonard Kaufman, MD; Bruno Hauser. *Reflux Esophagitis and Esophageal pH Monitoring in Distressed Infants.* International Pediatrics, 2004. 19: 98 – 102.
- 19.** L Grant, D Cochran. *Can pH monitoring reliably detect gastro-oesophageal reflux in preterm infants?.* Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. 2001. 85: 155 – 158.
- 20.** J Poelmans, J Tack. *Extraesophageal Manifestations of Gastroesophageal Reflux.* gut.bmj.com. Belgica, 2005. 54: 1492 – 1499.
- 21.** SR Orestein, PF Whittington. *Gastroesophageal reflux causing stridor.* CHEST, 1983. 84:301 – 302.
- 22.** Ron Shahory, Ada Tamir and Michael Jaffe. *Comparison Between Pediatricians and Family Practitioners in the Use of the Prokinetic Cisapride for Gastroesophageal Reflux Disease in Children.* Pediatrics, 2002. 109: 1118 – 1123.
- 23.** M. Nabeel Khalaf, Rachel Porat, Nancy L. Brodsky and Vineet Bhandari. *Clinical Correlations in Infants in the Neonatal Intensive Care Unit Varying Severity of Gastroesophageal Reflux.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. January, 2001. 32: 45 – 49.
- 24.** JA Kooufman. *Aereodigestive manifestations of gastroesophageal reflux. What we don't yet know.* Chest, 1993. 104: 1321 – 1322
- 25.** Poblano Adrian, Marquez Aida, Hernández Guadalupe. *Apnea in infants.* Indian Journal Pediatrics. India, 2006. 73: 1085 -1088.

- 26.** Richard J. Martin, Jalal M. Abu – Shaweesh, Terry M M. Baird. *Pathophysiologic Mechanisms Underlying, Apnea of Prematurity*. NeoReviews, University of Florida, College of Medicine, Gainesville. April, 2002. Vol. 3, No 4.
- 27.** Terry M. Baird, Richard J. Martin, Jalal M. Abu – Shaweesh. *Clinical Associations, Treatment and Outcome of Apnea of Prematurity*. NeoReviews, University of Florida, College of Medicine, Gainesville. April, 2002. Vol. 3, No 4.
- 28.** Corinna S. Peter, Nadine Sprodowski, Bettina Bohnhorst. *Gastroesophageal Reflux and Apnea of Prematurity: No Temporal Relationship*. Pediatrics, 2002. 119: 8 -11.
- 29.** Juliann M. Di Fiore, Marina Arko, Meghan Whitehouse, Amy Kimball and Richard J. Martin. *Apnea Is Not Prolonged by Gastroesophageal reflux in Preterm Infants*. Pediatrics, 2005. 116: 1059 -1063.
- 30.** Dra. Karla Lorena Chávez Caraza, Dr. César Marrufo García. *Modalidades diagnósticas en el reflujo gastroesofágico*. Avances, Pediatría. Hospital San José Tec de Monterrey. México, 2001 Pág 23 – 26.
- 31.** Stephen G. Jolley, Andrew Sawczenco, Gina Gray, B. K. Sandhu. *Reproducibility of 24-Hour Intraesophageal pH Monitoring*. Pediatrics, 2000. 105: 1371 – 1372.
- 32.** M. López Alonso, M. J: Moya, J.A. Cabo, J. Ribas, M.C. Macias, J. Silny, D. Sifrim. *Reflujo gastroesofágico ácido y no ácido en el recién nacido. Datos preliminares de estudio con impedancia intraesofágica*. Cirugía Pediátrica, 2005. 18: 121 – 126.
- 33.** Aggett Meter J, Agostoni Carlo, Goulet O., Hernell, Olle, Koletzko. *Antireflux or Antiregurgitation Milk Products for Infants and Young Children: A Commentary by the ESPGHAN Committe on Nutrition*. Medical Position Papers. Munich, Germany. October, 2001.
- 34.** Tobias G. Wenzl, Sabine Schneider, Frank Scheele, Jiri Silny, Gerhald Heimann and Heino Skopnik. *Effects of Thickened Feeding on Gastroesophageal Reflux in Infants: A Placebo – Crossover Study Using Intraluminal Impedance*. Pediatrics, 2002. 111: e355 – e359.
- 35.** Y. Preechagoon, B. Charles, V. Piotrovskij, T. Donovan & A. Van Peer. *Population pharmacokinetics of enterally administered cisapride in Young infants with gastro-oesophageal reflux disease*. Journal Clinic of Pharmacology, University of Queensland, Australia, 1999. 48: 688 – 693.
- 36.** Robert M. Ward, James A. Lemons and Richards A. Molteni. *Cisapride: A Survey of the Frequency of Use and Adverse Events in Premature Newborns*. Pediatrics, 1999. 103: 469 – 472.

- 37.** C. Suárez , D. Russo, J. Baez, A. Rossi, F, Díaz, F. Folleto. *Abordaje laparoscópico para el tratamiento de reflujo gastroesofágico en recién nacidos y lactantes con trastornos respiratorios graves. ¿Cuándo indicarlo?*. Cirugía Pediátrica, 2005. 18: 83 – 87.
- 38.** Adam B. Goldin, Robert Sawin, Kristy D. Seidel and David R. Flum. *Do Antireflux Operations Decrease the Rate of Reflux – Related Hospitalizations in Children?*. Pediatrics, 2006. 118: 2326 – 2333.
- 39.** C Kristensen, T Avitsland, R Emblem, S Refsum. *Satisfactory long-term results after Nissen funduplication*. Acta Paediatrica, 2007. 96: 702 – 705.
- 40.** V. Launay, F. Gottrand, D. Turk, L. Michauld, S. Ategbo and P. Farriaux. *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy in Children: Influence on Gastroesophageal*. Pediatrics, 1996. 97: 726 – 728.
- 41.** KKW Liu, MWY Leung. *Current Trends in Minimal Access Surgery for Neonates*. HK J Pediatrics (new series). Hong Kong, China, 2007. 12: 125 – 129.
- 42.** M L van Niekerk, A Visser, D J Venter. *Laparoscopic antireflux surgery in infants and children*. Scientific Letters. September, 2005. Vol. 9, No 9, SAMJ.
- 43.** A. Goessler, A. Huber – Zeyringer, ME Hoellwarth. *Recurrent gastroesophageal reflux in neurologically impaired patients after funduplication*. Foundation Acta Paediatrica. Austria, 2007. 96: 87 – 93.
- 44.** Josef Neu MD, Nan Li MD. *The Neonatal Gastrointestinal Tract: Developmental Anatomy, Physiology, and Clinical Implications*. NeoReviews, University of Florida, College of Medicine, Gainesville. January, 2003. Vol. 4, No 1: e7 – e12.h
