



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA

**FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A  
PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS  
EN NIÑOS CON ENFERMEDAD POR REFLUJO  
GASTROESOFÁGICO POSTOPERADOS DE  
FUNDUPLICATURA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

**PEDIATRÍA MÉDICA**

presenta

**Erick Alberto Rivera Comparán**

Tutor

Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro

Diciembre, 2011



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.

---

Dra. Ana Carolina Sepúlveda Vildósola  
Directora de Educación e Investigación en Salud, Hospital de Pediatría,  
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

---

Dr Hector Gonzalez Cabello  
Profesor Titular de Especialidad Pediatría Medica

---

Dr Juan Carlos Marin Santana  
Neumologo Pediastra

---

Dra Graciela Castañeda Muciño  
Profesor Adjunto de Especialidad Pediatría Medica

---

Dra. Ma. Elena Yuriko Furuya Meguro  
Neumólogo pediatra, Doctora en Ciencias Médicas. Investigadora Titular A,  
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de  
Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI,

**Tesista**

**Dr. Erick Alberto Rivera Comparán**

Médico Residente de Pediatría Médica,  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

**Investigador responsable:**

**Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro**

Neumólogo pediatra, Doctora en Ciencias Médicas. Investigadora Titular A,  
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de  
Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel: 5627-6900 Ext. 22288.

Correo-e: meyfuruya@yahoo.com.mx

**Investigadores asociados:**

**Dr. Mario Humberto Vargas Becerra**

Neumólogo, Maestro en Ciencias Médicas. Investigador Titular A, Jefe de la  
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de  
Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Tel: 5627-6900 Ext. 22288.

Correo-e: mhvargasb@yahoo.com.mx

**Dr. Mario Franco Gutiérrez**

Cirujano Pediatra. Jefe de Cirugía Neonatal. UMAE Hospital de Pediatría, Centro  
Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Dr. Armando Madrazo de la Garza**

Gastroenterólogo pediatra. Jefe del Servicio de Gastroenterología. UMAE Hospital  
de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

**Dra. Blanca Estela Martínez Martínez**

Neumólogo Pediatra, Servicio de Neumología, UMAE Hospital de Pediatría,  
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

---

## INDICE

---

1. RESUMEN	5
2. ANTECEDENTES	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
4. JUSTIFICACIÓN	10
5. HIPOTESIS	11
6. OBJETIVOS	11
7. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS	11
8. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	12
9. VARIABLES	13
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
11. ASPECTOS ÉTICOS	15
12. RESULTADOS	15
Tabla 1. Características de la población	16
Tabla 2. Síntomas típicos pre-funduplicatura	16
Tabla 3. Síntomas atípicos pre-funduplicatura	17
Tabla 4. Estudios paraclínicos pre-funduplicatura	18
Tabla 5. Comorbilidades de la población al momento de la cirugía	20
Tabla 6. Malformaciones de la población al momento de la cirugía	21
Tabla 7. Características de la cirugía	22
Tabla 8. Resultado de la cirugía	23
Tabla 9. Complicaciones de la cirugía	23
Tabla 10. Uso de medicamentos pre-funduplicatura	24
Tabla 11. Reinicio de tratamiento	24
Tabla 12. Factores con significancia estadística	25
Tabla 13. Resultados de la regresión logística múltiple	25
13. DISCUSIÓN	26
14. CONCLUSIONES	35
15. REFERENCIAS	36

---

## RESUMEN

---

**Factores pronósticos asociados a persistencia de síntomas respiratorios en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico postoperados de funduplicatura.** María Elena Yuriko Furuya Meguro, Erick Alberto Rivera Comparán, Mario H. Vargas Becerra, Mario Franco Gutiérrez, Armando Madrazo de la Garza, Blanca Estela Martínez Martínez, Unidad de Enfermedades Respiratorias y Servicios de Cirugía, Neumología y Gastroenterología. Hospital de Pediatría, CMN SXXI.

**Antecedentes:** La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) generalmente responde al tratamiento médico. La cirugía está indicada cuando los síntomas persisten a pesar de tratamiento médico supervisado, hay eventos de apnea y/o síndrome de casi muerte súbita, o complicaciones graves. La respuesta al tratamiento quirúrgico es favorable hasta en el 95% de los pacientes con síntomas típicos. En los pacientes con síntomas atípicos (extraesofágicos) los resultados son variables e inferiores (49-89%). **Objetivos:** Determinar el porcentaje de pacientes postoperados de funduplicatura por ERGE que a los 6 meses persisten con síntomas respiratorios y determinar los factores asociados. **Hipótesis:** Las manifestaciones respiratorias en pacientes con ERGE meritorio de cirugía persisten en más del 40% de los casos y se asocia a: malformaciones digestivas, alteración de la mecánica de la deglución, dismotilidad esofágica, daño neurológico. **Métodos:** Estudio retrospectivo, comparativo, de factores pronósticos de pacientes con ERGE y manifestaciones respiratorias sometidos a funduplicatura y con seguimiento por lo menos durante 6 meses. **Análisis:** Se realizó estadística descriptiva. La posible influencia de las variables independientes dicotómicas sobre la variable de desenlace (persistencia de síntomas respiratorios 6 meses después de la funduplicatura) se evaluó mediante razón de momios y sus intervalos de confianza al 95%, así como con prueba ji cuadrada o prueba exacta de Fisher. La posible asociación de las variables de intervalo con la variable de desenlace se evaluó mediante prueba U de Mann-Whitney debido a que no siguieron una distribución normal. Los cambios en la presencia o ausencia de síntomas digestivos o respiratorios, antes y después de la cirugía, se evaluaron mediante prueba de McNemar. La regresión logística múltiple determinó las variables que más influyeron para la persistencia de síntomas respiratorios posfunduplicatura. La significancia estadística se fijó en un valor de  $p < 0.05$  bimarginal. **Resultados:** De un total de 459 pacientes operados de funduplicatura entre 2006 y 2010, se localizaron 309 expedientes, de ellos 213 presentaban síntomas respiratorios antes de la operación y cumplieron criterios de inclusión. Los síntomas respiratorios persistieron 6 meses después de la cirugía en 117 pacientes (55%) y los gastrointestinales persistieron en 100 pacientes (46.9%). Todos los síntomas gastrointestinales mejoraron significativamente posterior a la cirugía. Malformaciones digestivas, neurológicas, indicación de cirugía por neumonías de repetición, sibilancias y cianosis previas a la cirugía y el uso de esteroides inhalados previo se asociaron a la persistencia de síntomas respiratorios posterior a la funduplicatura. **Conclusiones:** Los síntomas respiratorios persistieron en el 55% de niños operados de funduplicatura a los 6 meses de seguimiento. Ser candidato ideal, no garantiza un resultado satisfactorio de la cirugía, ya que la persistencia de síntomas respiratorios es multifactorial y se asoció a malformaciones digestivas y neurológicas, neumonías de repetición, sibilancias, cianosis y uso de esteroides inhalados.

---

## ANTECEDENTES

---

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso del contenido gástrico al esófago por vía retrógrada y sin esfuerzo. En la edad pediátrica se pueden diferenciar dos clases de reflujo: 1) el reflujo fisiológico, que se presenta en forma normal sin causar complicaciones y en el cual la determinación intraesofágica de pH de 24 h (pH-metría) está dentro de límites normales y no requiere intervención médica, y 2) el reflujo patológico, o enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que se caracteriza por pirosis, regurgitación, vómito, irritabilidad, llanto y rechazo del alimento; puede acompañarse de detención del crecimiento, falla en la ganancia de peso y, dentro de sus complicaciones graves, presentar esofagitis, estenosis esofágica, etc. [1, 2]. Cuando estas manifestaciones clínicas típicas están ausentes y existen síntomas extraesofágicos, principalmente de origen respiratorio, se denomina ERGE silenciosa u oculta [3, 4]. La ERGE es una causa muy frecuente de consulta en pediatría, en especial en niños menores de 1 año y sobre todo entre el primero y cuarto mes de vida, pero puede observarse en cualquier edad con una frecuencia de hasta el 10% en toda la población pediátrica. En los Estados Unidos de Norteamérica representa 4.6 millones de consultas y cerca de 10,000 millones de dólares por fármacos [5].

Existen factores de riesgo para reflujo como la presencia de un ángulo de His obtuso, como ocurre en el recién nacido, hernia hiatal que condiciona el desplazamiento del esfínter esofágico inferior al interior de la cavidad torácica, y el vaciamiento gástrico retardado. Otros factores predisponentes son ingestión de medicamentos como xantinas, teofilina, cafeína, nitratos, bloqueadores de canales de calcio y antihistamínicos, ingestión de alimentos con alto contenido de grasa o ácidos, alergia alimentaria, alteraciones de la motilidad esofágica, relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, obesidad, posición supina, etc. [6].

La ruta diagnóstica de ERGE en el paciente pediátrico comprende la historia clínica con identificación de factores de riesgo, la serie esofagogastroduodenal (SEGD), la endoscopia de tubo digestivo con toma de biopsia

esofagogastroduodenal, el gammagrama para vaciamiento gástrico y la determinación de pH intraesofágico por 24 h. Esta última prueba es considerada el estudio de elección y se sugiere realizarla en niños con datos clínicos compatibles con ERGE, pero que no se demuestra mediante endoscopia o histología y en menores con manifestaciones atípicas o irritabilidad sin respuesta al tratamiento específico. También es útil en caso de falla terapéutica, en niños con neumopatía crónica de etiología no demostrada y en connatos de muerte súbita. Así mismo, se aconseja en forma ideal realizarla en todos los niños antes de la cirugía antirreflujo [6].

Sin embargo, su interpretación se dificulta en los niños por diversos factores como la alimentación, la posición y la reacción del niño a la introducción del catéter así como la experiencia del explorador. En la edad pediátrica su reproducibilidad ha sido cuestionada, y las tasas de falsos negativos es tan elevada como hasta del 20% [6, 7].

El tratamiento incluye medidas conservadoras como elevación de la cabecera de la cama, posición prona en lactantes menores de 6 meses al menos una hora después de la comida (controversial por su relación con muerte súbita infantil), espesamiento de la fórmula y alimentación fraccionada en varias tomas, en menor cantidad y baja en grasa, ya que estas últimas retardan el vaciamiento gástrico. En niños mayores se recomienda evitar irritantes en la dieta como jugos de cítricos, pimienta, chocolate y cafeína. La farmacoterapia está basada en bloqueadores de los receptores  $H_2$  e inhibidores de la bomba de protones (IBP), ambos con probada eficacia y seguridad [8].

Cuando hay falla del tratamiento (falta de respuesta después de un periodo de 3 meses de tratamiento médico máximo supervisado, o desarrollo de complicaciones graves) se debe considerar a la cirugía si se cumple con los siguientes criterios: a) niños con falla al tratamiento médico supervisado, durante más de 12 semanas e imposibilidad de retirar el medicamento antisecreto; b) presentación atípica, especialmente respiratoria, cuyos síntomas se hayan



relacionado claramente con reflujo gastroesofágico, por ejemplo apnea obstructiva del sueño durante una pH-metría; c) presencia de complicaciones por ERGE como broncoaspiración, esófago de Barrett o esofagitis crónica; d) pacientes con daño neurológico en quienes se haya demostrado la presencia de reflujo; e) ERGE secundario a malformaciones congénitas como anillos vasculares, atresia esofágica, hernia hiatal, etc.; f) episodios de casi ahogamiento y/o síndrome de casi muerte súbita.

El tratamiento a largo plazo de la ERGE es la utilización de IBP y la cirugía. Claramente una cirugía curativa es preferida a la toma de medicamento de por vida, sin embargo esta afirmación pierde su valor cuando estudios en adultos y niños muestran tasas de falla quirúrgica entre el 30 y 70% en seguimientos de 1 a 3 años [8].

En la actualidad a pesar de que se conocen todos estos factores se siguen operando niños con síntomas atípicos, con otras causas de las manifestaciones extraesofágicas de ERGE y sin establecer relación fisiopatológica clara, lo que los convierte en candidatos ideales a falla posquirúrgica [8]. La incidencia de falla posterior a la realización de funduplicatura en los pacientes con ERGE en nuestro medio se desconoce. Esto cobra especial relevancia si tomamos en cuenta que nuestra población corresponde a pacientes de tercer nivel de atención en donde la frecuencia de comorbilidades es muy alta.

De ahí que el objetivo del presente estudio es analizar si otros factores de riesgo conocidos para ERGE o la presencia de síntomas atípicos influyeron en la falla del tratamiento quirúrgico, manifestado por la persistencia de síntomas digestivos y respiratorios.

---

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

La literatura relacionada con la evolución posquirúrgica de los pacientes pediátricos con ERGE y síntomas respiratorios es muy controversial. Algunas publicaciones refieren éxito hasta en el 100% de los pacientes, especialmente en la desaparición de los síntomas relacionados a asma, mientras que en otras los resultados exitosos son muy pobres, de alrededor del 30%, con persistencia posquirúrgica de síntomas respiratorios.

No hay estudios específicos de factores que pronostiquen esta condición en niños. De ahí que la pregunta de investigación fue:

*¿Qué factores pronósticos se asocian a la persistencia de síntomas respiratorios en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico, postoperados de funduplicatura?*

---

## JUSTIFICACIÓN

---

En pacientes con ERGE el impacto de la cirugía sobre la desaparición de los síntomas típicos es favorable. En contraste, los resultados en la evolución de los síntomas atípicos de tipo respiratorio secundarios a ERGE son variables. Hasta este momento no se ha determinado qué factores influyen en esta variabilidad. La mayoría de los estudios son series de casos en adultos, y con tiempos de seguimiento corto. Por lo anterior, es necesario realizar estudios en población pediátrica para definir cuáles son los factores que determinan la persistencia de los síntomas respiratorios posterior a la realización de la funduplicatura.

---

## HIPÓTESIS

---

- 1.- Las manifestaciones respiratorias en pacientes con ERGE meritoria de cirugía persisten en más del 40% de los casos.
- 2.- La presencia de: malformaciones digestivas, alteración de la mecánica de la deglución, dismotilidad esofágica, daño neurológico se asociará a persistencia de síntomas respiratorios posterior a la realización de funduplicatura.
- 3.- El no ser candidato ideal de cirugía pronostica una mala evolución postquirúrgica.

---

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

---

- 1.- Determinar el porcentaje de pacientes postoperados de funduplicatura por ERGE que persisten con síntomas respiratorios.
- 2.- Conocer qué factores se asocian a la persistencia de síntomas respiratorios en niños postoperados de cirugía para ERGE.

---

## SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

---

**LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO:** Servicios de Neumología, Gastroenterología, Gastrocirugía, y Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**TIPO DE ESTUDIO:** El presente fue un estudio retrospectivo, comparativo, de factores pronósticos.

**PERIODO DE ESTUDIO:** Se incluyeron todos los pacientes postoperados de funduplicatura del HP CMN SXXI, desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2010.

---

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

---

En el archivo clínico del hospital se identificaron los pacientes con diagnóstico de ERGE, con manifestaciones respiratorias (tos, broncospasmo, asma, neumonía recurrente, síndrome aspirativo, etc.,) sometidos a funduplicatura y seguidos en la consulta externa por un mínimo de 6 meses.

Se formaron dos grupos:

**Grupo I:** con persistencia de síntomas respiratorios post-cirugía

**Grupo II:** sin persistencia de síntomas respiratorios post-cirugía.

Los datos analizados obtenidos del expediente fueron: edad, sexo, tipo y grado de reflujo, método de diagnóstico del reflujo, uso de medicamentos previos, respuesta a medicamentos, comorbilidad, indicación de la cirugía, tipo de cirugía, persistencia de síntomas típicos y atípicos de ERGE como se especifican en la hoja de vaciamiento de datos (**anexo 1**).

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### 1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de ambos sexos, de 2 meses a 16 años, con diagnóstico de ERGE y síntomas respiratorios sometidos a funduplicatura.

Con seguimiento posquirúrgico, en la consulta externa, por un mínimo de 6 meses.

#### 2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que ya habían sido operados de funduplicatura en otro hospital.

#### 3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Pacientes en quienes no se contó con el expediente.

## VARIABLES

Variable	Definición		Tipo y unidad
	Conceptual	Operacional	
<b>Sexo</b>	Categoría de un individuo basada en las características fenotípicas que los distinguen en hombre y mujer.	Se determinará en femenino o masculino según fenotipo.	Nominal dicotómica (masculino/femenino)
<b>Edad</b>	Duración de la existencia de un individuo medida en unidades de tiempo a partir de su nacimiento	La misma que la definición conceptual. Se calculará con la fecha de nacimiento y la fecha de cirugía.	Cuantitativa continua (meses)
<b>Peso</b>	Medida de la fuerza que ejerce la gravedad sobre un cuerpo determinado.	La misma que la conceptual. Se obtendrá de la medición consignada en las notas prequirúrgicas.	Cuantitativa continua (kg)
<b>Talla</b>	Longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies al vértice de la cabeza.	La misma que la conceptual. Se obtendrá de la medición consignada en las notas prequirúrgicas.	Cuantitativa continua (centímetros)
<b>Índice de masa corporal</b>	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.	El resultado de dividir el peso entre el cuadrado de la talla.	Cuantitativa continua (kg/m <sup>2</sup> )
<b>DEPENDIENTE</b>			
<b>Persistencia de manifestaciones respiratorias de ERGE post-funduplicatura</b>	Presencia de una o más de las manifestaciones respiratorias de ERGE que existían antes de la cirugía.	Presencia de tos, sibilancias, ataques de asma, apneas, cianosis, episodios de ahogamiento, neumonías recurrentes, laringitis crónica, disfonía, rinitis crónica, estridor laríngeo, bronquitis, otalgia, sinusitis, bronquiolitis, hipertensión arterial pulmonar a los 6 meses de seguimiento posterior a la cirugía.	Nominal dicotómica (presente o ausente)
<b>Reinstalación de tratamiento antisecretoar después de la cirugía</b>	Ingestión de medicamentos cuya función es inhibir la secreción gástrica.	Ingestión de alguno de los medicamentos antihistamínicos H <sub>2</sub> o de IBP.	Nominal dicotomía (sí o no)
<b>INDEPENDIENTE</b>			
<b>Alteración de la mecánica de la deglución</b>	Presencia de alteraciones neurológicas o musculares que interfieran en cualquiera de las etapas de la deglución.	La misma que la definición conceptual.	Nominal dicotómica (presente o ausente)
<b>Alteración neurológica</b>	Trastorno que involucra una disfunción del sistema nervioso central o periférico.	La misma que la definición conceptual. En este rubro se incluirán parálisis cerebral infantil, epilepsia, alteraciones del tubo neural y alteraciones genéticas neurológicas.	Nominal dicotómica (presente o ausente)
<b>Alteración del vaciamiento gástrico</b>	Trastorno de la motilidad gástrica que ocasiona una disminución del vaciamiento gástrico.	La misma que la definición conceptual. En pacientes que serán sometidos a funduplicatura es rutinario evaluar mediante gammagrafía si existe gastroparesia.	Nominal dicotómica (presente o ausente)

<b>Malformaciones y/o alteración de tubo digestivo y/o respiratoria</b>	Alteración en el desarrollo y/o función del aparato digestivo y/o respiratorio	Cualquier malformación digestiva y/o respiratoria que favorezca el retorno del contenido gástrico al esófago; o el paso del alimento a la vía aérea.	Nominal dicotómica (presente o ausente)
<b>Malformaciones cardiovasculares.</b>	Alteración en el desarrollo del aparato cardiovascular.	Cualquier alteración del corazón o de los grandes vasos que favorezca dificultad respiratoria e incoordinación para la alimentación.	Nominal dicotómica (presente o ausente)
<b>Atopia familiar y/o atopia personal</b>	Predisposición familiar o personal a presentar una respuesta inmunológica mediada por IgE con la manifestación clínica de alergias.	Antecedente familiar o personal de asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica.	Nominal dicotómica (presente o ausente)
<b>Alergia a las proteínas de la leche</b>	Reacción inmunológica a las proteínas contenidas en la leche de vaca.	Presencia de manifestaciones clínicas asociadas a alergia a la proteína de la leche de vaca en piel como eritema, urticaria y angioedema; gastrointestinal como rechazo a la toma de leche, vómitos y diarrea; respiratorias como sibilancias recurrentes, estridor, tos y rinoconjuntivitis.	Nominal dicotómica (presente o ausente)
<b>Candidato ideal para cirugía</b>	Ausencia de alteraciones neurológicas, malformaciones digestivas o alteración de la mecánica de la deglución.	La misma que la definición conceptual.	Nominal dicotómica (si o no)

---

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

---

Se realizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central. La posible influencia de las variables independientes dicotómicas sobre la variable de desenlace (persistencia de síntomas respiratorios 6 meses después de la funduplicatura) se evaluó mediante razón de momios y sus intervalos de confianza al 95%, así como con prueba chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. La posible asociación de las variables de intervalo con la variable de desenlace se evaluó mediante prueba U de Mann-Whitney debido a que estas últimas no siguieron una distribución normal. Los cambios en la presencia o ausencia de síntomas digestivos o respiratorios, antes y después de la cirugía, se evaluaron mediante prueba de McNemar. Adicionalmente se efectuó regresión logística múltiple para evaluar cuáles son las variables que más influyeron para la persistencia de síntomas respiratorios posfunduplicatura. La significancia estadística se fijó en  $p < 0.05$  bimarginal.

---

## ASPECTOS ETICOS

---

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Material de Investigación para la Salud, este estudio se considero como investigación sin riesgo, dado que se trato de un estudio retrospectivo basado en la información contenida en los expedientes clínicos, por lo tanto no requirió de consentimiento informado. Este protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud con el número **R-2011-3603-15**.

---

## RESULTADOS

---

De los registros de pacientes operados por ERGE entre enero de 2006 y diciembre de 2010, se encontró un total de 459 pacientes operados de funduplicatura, se localizaron los expedientes de 309 pacientes. De estos, 213 presentaban síntomas respiratorios antes de la cirugía y cumplieron criterios de inclusión al estudio, constituyendo la muestra analizada.

Dependiendo de los resultados post-cirugía, se formaron dos grupos:

**Grupo I**, que estuvo constituido por 117 pacientes (55%) en los que persistieron los síntomas respiratorios 6 meses después de la funduplicatura, y

**Grupo II**, conformado por 96 pacientes (45%) en los que desaparecieron los síntomas respiratorios.

Algunas de las principales características generales de los pacientes se presentan en la **Tabla 1**, apreciándose que en ambos grupos fueron similares.



**Tabla 1. Características de la población (n=213)**

	POBLACIÓN (n=213)	PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS		p
		SI GRUPO I n = 117	NO GRUPO II n = 96	
<b>Sexo (M:F)</b>	119:94	59:58	60:36	0.10 <sup>‡</sup>
<b>Edad (meses)</b>	17.4 (0.4-191.8)	17.1 (0.4-191.8)	18.3 (0.7-165.6)	0.50**
<b>Peso (Kg)</b>	8.2 (1.453-68)	8 (1.453-68)	9 (1.466-62)	0.50**
<b>Estatura (cm)</b>	74 (40-165)	75 (40-155)	73.5 (40-165)	0.60**
<b>IMC</b>	14.2 (6.5-28.3)	14.1 (7.4-28.3)	14.5 (6.5-24.5)	0.58**

Los valores se presentan en medianas (mínimos-máximo).  
<sup>‡</sup>Prueba  $\chi^2$  con corrección de Yates  
<sup>\*\*</sup>U de Mann-Whitney

Los síntomas gastrointestinales más frecuentes se presentan en la **Tabla 2**. La principal manifestación fue regurgitación en 130 pacientes (61%), seguido de falta de aumento ponderal en 112 pacientes (52.5%), vómito en 108 (50.7%), rechazo al alimento en 34 (15.9%), pirosis en 27 (12.6%) y el síntoma menos frecuente fue llanto inconsolable en 17 pacientes (7.9%). Todos los síntomas digestivos disminuyeron en forma significativa posterior a la cirugía. En conjunto los síntomas gastrointestinales se presentaron en 183 pacientes es decir el 85.9% de la población y persistieron en 100 (46.9%) con una  $p < 0.001$ .

**Tabla 2. Síntomas gastrointestinales típicos antes de la funduplicatura**

	POBLACIÓN (n=213)		p <sup>†</sup>	PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS		p <sup>‡</sup>
	Pre funduplicatura	Post funduplicatura		SI GRUPO I (n=117)	NO GRUPO II (n=96)	
<b>Regurgitación</b>	130 (61%)	40 (18.7%)	<0.001	73 (62.3%)	57 (59.3%)	0.75
<b>Falla para crecer</b>	112 (52.5%)	65 (30.5%)	<0.001	68 (58.1%)	44 (45.8%)	0.09
<b>Vómito</b>	108 (50.7%)	32 (15%)	<0.001	61 (52.1%)	47 (48.9%)	0.74
<b>Rechazo al alimento</b>	34 (15.9%)	10 (4.6%)	<0.001	22 (18.8%)	12 (12.5%)	0.28
<b>Pirosis</b>	27 (12.6%)	7 (3.2%)	<0.001	13 (11.1%)	14 (14.5%)	0.58
<b>Llanto inconsolable</b>	17 (7.9%)	5 (2.3%)	0.001	11 (9.4%)	6 (6.2%)	0.55
<b>Totales</b>	183 (85.9%)	100 (46.9%)	<0.001	102 (87.1%)	81 (84.3%)	0.69

<sup>†</sup>Prueba de McNemar para significación de los cambios  
<sup>‡</sup>Prueba  $\chi^2$  con corrección de Yates

Las manifestaciones atípicas se presentan en la **Tabla 3**, en donde se aprecia que la tos, cianosis, neumonías y apneas fueron los más frecuentes. La mayoría de los síntomas respiratorios disminuyeron significativamente posterior a la cirugía, sin embargo 117 (54.9%) pacientes persistieron con ellos. Las diferencias significativas encontradas entre los grupos con y sin persistencia de los síntomas fueron la presencia de cianosis ( $p= 0.006$ ), neumonías ( $p= 0.03$ ), sibilancias ( $p= <0.001$ ), bronquiolitis ( $p= 0.003$ ) y otalgia ( $0.007$ ).

**Tabla 3. Síntomas respiratorios (atípicos) antes de la funduplicatura**

	POBLACION TOTAL (n=213)		p <sup>†</sup>	PERSISTENCIA DE SINTOMAS RESPIRATORIOS		p <sup>‡</sup>
	Pre funduplicatura	Post funduplicatura		SI GRUPO I (n=117)	NO GRUPO II (n=96)	
<b>Tos</b>	162 (76%)	88 (41.3%)	<0.001	95 (81.1%)	67 (69.7%)	0.07
<b>Cianosis</b>	73 (34.2%)	14 (6.5%)	<0.001	50 (42.7%)	23 (23.9%)	0.006
<b>Neumonías</b>	69 (32.3%)	28 (13.1%)	<0.001	46 (39.3%)	23 (23.9%)	0.03
<b>Numero de eventos</b>				1-15	1-6	0.001
<b>Apneas</b>	69 (32.3%)	8 (3.7%)	<0.001	40 (34.1%)	29 (30.2%)	0.67
<b>Sibilancias</b>	62 (29.1%)	42 (19.7%)	<0.001	46 (39.3%)	16 (16.6%)	<0.001
<b>Bronquiolitis</b>	45 (21.1%)	21 (9.8%)	<0.001	34 (29%)	11 (11.4%)	0.003
<b>Casi muerte súbita</b>	39 (18.3%)	1 (0.4%)	<0.001	18 (15.3%)	21 (21.8%)	0.29
<b>Estridor</b>	18 (8.4%)	6 (2.8%)	0.003	14 (11.9%)	4 (4.1%)	0.07
<b>Sinusitis</b>	17 (7.9%)	10 (4.6%)	0.046	13 (11.1%)	4 (4.1%)	0.10
<b>Trastornos del sueño</b>	14 (6.5%)	7 (3.2%)	0.07	9 (7.6%)	5 (5.2%)	0.65
<b>Otalgia</b>	14 (6.5%)	9 (4.2%)	0.07	13 (11.1%)	1 (1%)	0.007
<b>Disfonía</b>	11 (5.1%)	2 (0.9%)	0.008	7 (5.9%)	4 (4.1%)	0.78

†Prueba de McNemar para significación de los cambios  
‡Prueba X<sup>2</sup> con corrección de Yates

La **Tabla 4** desglosa los estudios realizados y sus resultados. El gammagrama fue el auxiliar diagnóstico más utilizado; de los 138 estudios (64.8%), se encontró ERGE en diversos grados en 129 (93.4%), alteración del vaciamiento gástrico en 85 (61.5%), y solo en 2 se corroboró aspiración. La SEG D se realizó en 134 casos (62.9%), encontrándose datos de reflujo gastroesofágico en diversos grados en 91 pacientes (67.9%), datos de gastritis, esofagitis o duodenitis en 33 (24.6%), normal en 26 (19.4%) y alteración de la mecánica de la deglución en 20 pacientes

(14.9%). La endoscopia de tubo digestivo se realizó en 87 niños (40.8%), mostrando utilidad al demostrar inflamación, alteración mecánica o malformación congénita, revelando algún dato patológico en el 95.4% de todos los estudios. Se realizó toma de biopsia durante la endoscopia en 55 pacientes (25.8%), encontrándose esofagitis en 44 pacientes (80%), duodenitis en 39 pacientes (70.9%) y gastritis en 28 pacientes (50.9%), sólo se reportó normal en 1 caso (1.8%).

La fibrobroncoscopía se realizó en 56 pacientes (26.3%), detectando en el 98.2% alguna alteración patológica. Los hallazgos más frecuentes fueron los relacionados con inflamación (hipersecreción bronquial, endobronquitis, traqueítis, edema supraglótico); y con alteración mecánica congénita o adquirida (laringotraqueomalacia, anillo vascular, lesión en cuerdas vocales, fístula traqueoesofágica), entre otros.

En 50 pacientes se tomó muestra de lavado broncoalveolar para búsqueda de lipófagos marcados con rojo oleoso, resultando positivos con un índice mayor de 165, en 23 pacientes (46%). No se realizaron pruebas de función pulmonar a ningún paciente. La pH-metría solo se llevó a cabo en 6 pacientes.

Se tomó la saturación periférica de oxígeno del expediente de la toma más cercana a la cirugía, y se determinó como hipoxemia aquella saturación menor de 90%, siendo esta estadísticamente significativa con una  $p=0.003$ .

**Tabla 4. Estudios paraclínicos pre-funduplicatura**

ESTUDIO	RESULTADO
<b>GAMMAGRAMA</b>	<b>138 (64.8%)</b>
Reflujo gastroesofágico (total)	129 (93.4%)
Leve	9 (6.5%)
Moderado	23 (16.6%)
Severo	97 (70.2%)
Alteración del vaciamiento gástrico	85(61.5%)
Normal	7 (5.0%)
Trastorno de la motilidad esofágica	5 (3.6%)
Paso a la vía aérea	2 (1.4%)
<b>SERIE ESOFAGO-GASTRO-DUODENAL</b>	<b>134 (62.9%)</b>
Reflujo gastroesofágico (total)	91 (67.9%)
Tercio distal	3 (2.2%)
Tercio medio	27 (20.1%)
Tercio superior	61 (45.5%)
Esofagitis, gastritis, duodenitis	33 (24.6%)
Normal	26 (19.4%)
Alteración de la mecánica de la deglución	20 (14.9%)
Alteración del vaciamiento gástrico	14 (10.4%)
Estenosis esofágica/ Fistula traqueoesofágica	11 (8.2%)
Hernia hiatal/Incompetencia hiatal	10 (7.4%)
Trastorno de la motilidad esofágica	4 (2.9%)
<b>ENDOSCOPIA DE TUBO DIGESTIVO</b>	<b>87 (40.8%)</b>
Esofagitis	50 (57.4%)
Duodenitis	45 (51.7%)
Hernia hiatal/incompetencia hiatal	40 (45.9%)
Gastritis	30 (34.4%)
Estenosis esofágica/Fistula traqueoesofágica	6 (6.8%)
Normal	4 (4.5%)
<b>BIOPSIA TRANSENDOSCOPICA</b>	<b>55 (25.8%)</b>
Esofagitis	44 (80%)
Duodenitis	39 (70.9%)
Gastritis	28 (50.9%)
Normal	1 (1.8%)
<b>FIBROBRONCOSCOPIA</b>	<b>56 (26.3%)</b>
Hipersecreción bronquial	29 (51.7%)
Endobronquitis	24 (42.8%)
Traqueomalacia	12 (21.4%)
Hipertrofia adenoidea	7 (12.5%)
Laringomalacia	7 (12.5%)
Traqueítis	3 (5.3%)
Anillo vascular	3 (5.3%)
Granuloma	2 (3.5%)
Edema supraglótico	2 (3.5%)
Lesión en cuerdas vocales	2 (3.5%)
Fistula traqueoesofágica	1 (1.7%)
Hipertrofia de cornetes	1 (1.7%)
Neumonía lipóidica	1 (1.7%)
Normal	1 (1.7%)
<b>INDICE DE LIPOFAGOS</b>	<b>50 (23.5%)</b>
≤165	25 (50%)
>165	23 (46%)
Muestra inadecuada	2 (4%)
<b>PH-METRÍA<sup>‡</sup></b>	<b>6 (2.8%)</b>
&Todas fueron positivas y realizadas extrahospitalariamente	

En la **Tabla 5** se presentan las comorbilidades de la población. Como se podrá observar estas fueron muy frecuentes, predominando desnutrición, retraso psicomotor y otras alteraciones neurológicas. Dentro de las comorbilidades asociadas se encontraban patologías que representaban factores de riesgo conocidos para reflujo y aspiración como retraso psicomotor, alteración de la mecánica de la deglución, alteración del vaciamiento gástrico, displasia broncopulmonar, asma, etc., sin embargo éstas no se distribuyeron de forma diferente entre los grupos.

**Tabla 5. Comorbilidades de la población al momento de la cirugía**

	POBLACIÓN (n=213)	PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS		p <sup>‡</sup>
		SI GRUPO I (n=117)	NO GRUPO II (n=96)	
<b>Desnutrición</b>	115 (53.9%)	62 (52.9%)	53 (55.2%)	0.85
<b>Retraso psicomotor</b>	115 (53.9%)	65 (55.5%)	50 (52%)	0.71
<b>Alteración neurológica sin retraso psicomotor</b>	109 (51.1%)	62 (52.9%)	47 (48.9%)	0.65
<b>Alteración de la mecánica de deglución</b>	87 (40.8%)	45 (38.4%)	42 (43.7%)	0.52
<b>Alteración del vaciamiento gástrico</b>	87 (40.8%)	49 (41.8%)	38 (39.5%)	0.84
<b>Alergia a proteínas de la leche</b>	42 (19.7%)	28 (23.9%)	14 (14.5%)	0.12
<b>Alteración genética</b>	33 (15.4%)	21 (17.9%)	12 (12.5%)	0.36
<b>Displasia broncopulmonar</b>	25 (11.7%)	17 (14.5%)	8 (8.3%)	0.23
<b>Rinitis crónica</b>	18 (8.4%)	11 (9.4%)	7 (7.2%)	0.76
<b>Asma</b>	11 (5.1%)	8 (6.8%)	3 (3.1%)	0.36

<sup>‡</sup>Prueba X<sup>2</sup> con corrección de Yates

Las malformaciones se analizaron por separado, encontrando que casi la mitad de la población tenía alguna (44%) y varios pacientes tenían malformaciones en más de un sistema. Las más frecuentes se encontraron en el aparato digestivo, contabilizando 42 (43.7%), predominando la atresia esofágica en 22 niños, (52.3%); las cardiopatías se presentaron en 37 pacientes (38.7%) y las malformaciones neurológicas en 28 pacientes (29.1%). Las malformaciones respiratorias fueron muy escasas y se distribuyeron por igual en ambos grupos. Se muestran los resultados en la **Tabla 6**. Como se puede observar, tener

malformaciones, especialmente de tubo digestivo, fue más frecuente en forma significativa en el grupo que persistió con síntomas respiratorios.

**Tabla 6. Malformaciones de la población al momento de la cirugía**

	POBLACIÓN (n=213)	PERSISTENCIA DE SINTOMAS RESPIRATORIOS		p <sup>‡</sup>
		SI GRUPO I (n=117)	NO GRUPO II (n=96)	
<b>Total de pacientes con malformaciones</b>	96 (44%)	65 (55.5%)	31 (32.2%)	0.001
<b>Digestiva</b>	42 (43.7%)	33 (50.7%)	9 (29%)	0.001
<b>Cardiopatía</b>	37 (38.5%)	22 (33.8%)	15 (48.3%)	0.66
<b>Neurológica</b>	28 (29.1%)	22 (33.8%)	6 (25.8%)	0.0468
<b>Respiratoria</b>	7 (7.2%)	4 (4.1%)	3 (9.6%)	1

<sup>‡</sup>Prueba X<sup>2</sup> con corrección de Yates

Se consideró candidato ideal para la cirugía aquel paciente que no presentara alteraciones neurológicas, malformaciones digestivas ni alteraciones de la mecánica de la deglución. Solo 56 pacientes (26.2%) cumplieron estos criterios. Al analizar la persistencia de síntomas en esta población, encontramos que 19 (33.9%) pacientes persistieron con síntomas gastrointestinales ( $p < 0.01$ ).

Los datos relevantes relacionados con la cirugía se desglosan en la **Tabla 7**. La indicación de la cirugía se tomó de la nota prequirúrgica. ERGE severa fue la principal indicación en 126 pacientes (59.1%), casi muerte súbita y apneas en 38 pacientes (17.9%), neumonías y otros síntomas respiratorios en 29 pacientes (13.6%) y alteraciones mecánicas (atresia esofágica, hernia hiatal, incompetencia hiatal) en 20 pacientes (9.3%). La indicación de cirugía por ERGE severa ( $p = 0.031$ ) y por neumonías y otros síntomas respiratorios de repetición ( $p = 0.0011$ ) fueron más frecuentes significativamente en el grupo 1.

El tipo de cirugía predominante fue la cirugía de Nissen abierta con 161 pacientes (75.5%), seguida de cirugía de Nissen laparoscópica 49 (23%). Se realizaron 3 cirugías tipo Toupet, de las cuales 2 fueron laparoscópicas (0.9%) y 1 abierta (0.4%) y se distribuyeron de igual forma en ambos grupos.

La cirugía fue calificada de exitosa en 182 casos (85%), con resultado hiperfuncionante en 12 casos (5.6%) e hipofuncionante en 19 casos (8.9%). Que la cirugía fuera hipofuncionante se asoció significativamente a la persistencia de síntomas respiratorios post-funduplicatura ( $p=0.03$ ). En 15 pacientes se requirió una segunda funduplicatura que representó el 7% de los casos.

Casi en la mitad de los casos se realizó gastrostomía, y traqueostomía en 20 pacientes (9.4%), lo que habla de las características de la población.

**Tabla 7. Características de la cirugía**

	POBLACIÓN N (n=213)	PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS		P
		SI GRUPO I (n=117)	NO GRUPO II (n=96)	
<b>Indicación</b>				
ERGE severa	126 (59.2%)	61 (57%)	65 (70%)	0.031 <sup>‡</sup>
Casi muerte súbita + apneas	38 (17.9%)	18 (17%)	20 (22%)	0.369*
Neumonías + síntomas respiratorios	29 (13.6%)	24 (13%)	5 (1%)	0.0011*
Mecánicas	20 (9.3%)	14 (13%)	6 (7%)	0.237*
<b>Tipo de cirugía</b>				
Nissen abierta	161 (75.5%)	88(75.2%)	73 (76%)	0.97**
Nissen laparoscópica	49 (23%)	26 (23.2%)	23 (23%)	
Toupet abierta	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0 (0%)	
Toupet laparoscópica	2 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (1%)	
<b>Complicaciones</b>				
Ninguna	197 (92.4%)	106 (90.6%)	91 (95%)	-
Sangrado	2 (0.9%)	2 (1.7%)	0 (0%)	-
Perforación gástrica	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (1%)	-
Perforación intestinal	3 (1.4%)	2 (1.7%)	1 (1%)	-
Dehiscencia de herida quirúrgica	7 (3.2%)	6 (5.1%)	1 (1%)	-
Conversión de laparoscópica a abierta	2 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (1%)	-
Laceración hepática y dehiscencia de herida	1 (0.4%)	0 (0%)	1 (1%)	-
<b>Resultado</b>				
Normal	182 (85.4%)	95 (81.1%)	87 (90.6%)	0.078*
Hiperfuncionante	12 (5.6%)	7 (5.9%)	5 (5.2%)	1.0*
Hipofuncionante	19 (8.9%)	15 (12.8%)	4 (4.2%)	0.03*
<b>Segunda funduplicatura</b>	15 (7%)	12 (10.2%)	3 (3.1%)	0.058*
<b>Gastrostomía</b>	93 (43.6%)	50 (42.7%)	43 (44.7%)	0.87 <sup>‡</sup>
<b>Traqueostomía</b>	20 (9.4%)	13 (11.1%)	7 (7.2%)	0.47 <sup>‡</sup>

\*Prueba  $\chi^2$  con corrección Yates  
 \*Prueba exacta de Fisher  
 \*\*Grupo 1 vs Grupo 2 con  $\chi^2$  con corrección de Yates

Se comparó el resultado de la cirugía dependiendo del tipo de la misma (**Tabla 8**). Para este análisis se eliminaron las cirugías tipo Toupet y se analizó únicamente cirugía abierta contra cirugía laparoscópica. No hubo diferencia entre la técnica abierta y laparoscópica que influyera en el resultado de la cirugía.

**Tabla 8. Resultado de la cirugía**

RESULTADO	POBLACIÓN (n=213)	TIPO DE CIRUGÍA		p*
		ABIERTA (n=161)	LAPAROSCOPICA (n=49)	
Normal	182 (85.4%)	139 (86.3%)	41 (83.6%)	0.645*
Hiperfuncionante	12 (5.6%)	10 (6.2%)	2 (4.1%)	0.736*
Hipofuncionante	19 (9%)	12 (7.5%)	6 (12.3)	0.38*

\*Prueba exacta de Fisher

Las complicaciones fueron muy escasas. En la **Tabla 9** se desglosan, observándose que la mayoría se presentaron con la técnica abierta (14 eventos) y muy pocas (2 eventos) con la técnica laparoscópica.

**Tabla 9. Complicaciones por tipo de cirugía**

RESULTADO	POBLACIÓN (n=213)	TIPO DE CIRUGÍA	
		ABIERTA (n=161)	LAPAROSCOPICA (n=49)
Ninguna	197 (92.4%)	147 (91.3%)	47 (95.8%)
Total de complicaciones	16 (7.5%)	14 (8.7%)	2 (4%)
Sangrado	2 (0.9%)	2 (1.2%)	0 (0%)
Perforación gástrica	1 (0.4%)	1 (0.6%)	0 (0%)
Perforación intestinal	3 (1.4%)	2 (1.2%)	1 (2.1%)
Dehiscencia de herida quirúrgica	7 (3.2%)	6 (3.7%)	1 (2.1%)
Conversión de laparoscópica a abierta	2 (0.9%)	2 (1.2%)	0 (0%)
Laceración hepática y dehiscencia de herida	1 (0.4%)	1 (0.6%)	0 (0%)



En relación a la persistencia de síntomas típicos y atípicos post-cirugía, encontramos que 117 pacientes (54.9%) persistieron con síntomas atípicos y 100 pacientes (46.9%) con síntomas típicos. En 70 pacientes (32.8%) hubo síntomas mixtos. Solo en 68 pacientes (31.9%) el resultado fue exitoso, con la desaparición de los síntomas de ERGE.

En la **Tabla 10** se muestra el uso de medicamentos pre-funduplicatura, encontrando que el medicamento antisecretores más utilizado fue ranitidina en 170 pacientes (79.8%). Los únicos medicamentos que se utilizaron más en el grupo de pacientes que persistió con síntomas respiratorios post-cirugía fueron los esteroides inhalados ( $p < 0.001$ ) y los broncodilatadores ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 10. Uso de medicamentos antes de la funduplicatura**

MEDICAMENTO	POBLACIÓN (n=213)	PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS		p <sup>‡</sup>
		SI GRUPO I (n=117)	NO GRUPO II (n=96)	
<b>Ranitidina</b>	170 (79.8%)	92 (43.1%)	78 (36.6%)	0.76
<b>Metoclopramida</b>	158 (74.1%)	90 (42.2%)	68 (31.9%)	0.39
<b>Esteroides inhalados</b>	104 (48.8%)	72 (33.8%)	32 (15%)	<0.001
<b>Broncodilatador</b>	93 (43.6%)	65 (30.5%)	28 (13.1%)	<0.001
<b>Cisaprida</b>	61 (28.6%)	32 (15%)	29 (13.6%)	0.75
<b>Omeprazol</b>	53 (24.8%)	31 (14.5%)	22 (10.3%)	0.65
<b>Esteroides orales</b>	2 (0.93%)	2 (0.93%)	0 (0%)	0.56

<sup>‡</sup>Prueba X<sup>2</sup> con corrección de Yates

En la **Tabla 11** se aprecia que en el grupo que presentó persistencia de síntomas respiratorios hubo necesidad de reiniciar tratamiento antisecretores en más de la mitad de los casos, ( $p < 0.001$ ) y tratamiento con broncodilatador y/o esteroide inhalado en el 41.8% ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 11. Reinicio de tratamiento**

MEDICAMENTO	POBLACIÓN (n=213)	PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS		p <sup>‡</sup>
		SI GRUPO I (n=117)	NO GRUPO II (n=96)	
Antisecrator (ranitidina u omeprazol)	89 (41.7%)	64 (54.7%)	25 (26%)	<0.001
Broncodilatador y/o esteroide inhalado	61 (28.6%)	49 (41,8%)	12 (12.5%)	<0.001

<sup>‡</sup>Prueba X<sup>2</sup> con corrección de Yates

En relación a los factores de riesgo encontrados, se muestra en la **Tabla 12** aquellos que presentaron significancia estadística, se pueden observar los OR en orden decreciente, así como intervalos de confianza.

**Tabla 12. Factores con significancia estadística**

	GRUPO 1	GRUPO 2	p <sup>‡</sup>	OR (IC 95)
Indicación de cirugía por neumonías de repetición	24 (13%)	5 (1%)	0.001	4.70 (1.72 – 12.84)
Malformaciones digestivas	33 (55.9%)	9 (45%)	<0.001	3.8 (1.71 - 8.42)
Total de Pacientes con Malformaciones	59 (47.8%)	20 (20.8%)	<0.001	3.49 (1.89 - 6.43)
Sibilancias	46 (39.3%)	16 (16.6%)	<0.001	3.24 (1.69 - 6.22)
Esteroides inhalados	72 (33.8%)	32 (15%)	<0.001	3.2 (1.82 - 5.63)
Bronquiolitis	34 (29%)	11 (11.4%)	0.003	3.17 (1.5 - 6.66)
Broncodilatador	65 (30.5%)	28 (13.1%)	<0.001	3.04 (1.71 - 5.38)
Hipoxemia	43 (36.7%)	17 (17.7%)	0.003	2.70 (1.41 – 5.14)
Malformaciones neurológicas	22 (37.2%)	8 (40%)	0.046	2.55 (1.08 - 6.02)
Cianosis	50 (42.7%)	23 (23.9%)	0.006	2.37 (1.31 - 4.29)
Neumonías	46 (39.3%)	23 (23.9%)	0.03	2.06 (1.13 - 3.74)
Indicación de cirugía por ERGE severo	61 (57%)	65 (70%)	0.031	0.52 (0.30-0.91)

<sup>‡</sup>Prueba X<sup>2</sup> con corrección de Yates

Con estas variables se llevó a cabo la regresión logística, la que dio como resultado los datos que se presentan en la **Tabla 13**.

**Tabla 13. Resultados de la regresión logística múltiple**

<b>VARIABLE PREDICTORA</b>	<b>OR</b>	<b>IC95</b>	<b>P</b>
<b>Malformaciones digestivas</b>	7.406	2.72-20.15	<0.001
<b>Indicación de cirugía por neumonías de repetición</b>	5.058	1.33-19.20	0.017
<b>Malformaciones neurológicas</b>	3.744	1.38-10.15	0.009
<b>Uso de esteroides inhalados pre- funduplicatura</b>	3.193	1.5-6.77	0.003
<b>Sibilancias pre-funduplicatura</b>	2.392	1.03-5.51	0.041
<b>Cianosis pre- funduplicatura</b>	2.348	1.12-4.9	0.023

---

## DISCUSION

---

El presente estudio tuvo como objetivo conocer qué factores pueden influir en la persistencia de síntomas respiratorios posterior al tratamiento quirúrgico en los pacientes pediátricos con enfermedad por reflujo gastroesofágico. A diferencia de la mayoría de los estudios al respecto, nuestra población se caracterizó por ser de edad menor, con múltiples patologías agregadas, entre ellas malformaciones congénitas y secuelas de prematuridad y desnutrición en casi tres cuartas partes de la población lo que hace única la presente revisión.

La literatura es rica en la descripción de la persistencia de síntomas respiratorios, sin embargo, los factores que favorecen esta situación no han sido bien dilucidados, determinando que en la actualidad se sigan operando niños con síntomas atípicos, con otras causas de las manifestaciones extraesofágicas de ERGE y sin establecer relación fisiopatológica clara, lo que los convierte en candidatos ideales a falla posquirúrgica [8]. La incidencia de esta falla posterior a la realización de funduplicatura en los pacientes con ERGE se desconoce en nuestro medio. Esto cobra especial relevancia si tomamos en cuenta que la población estudiada fueron pacientes de tercer nivel de atención en donde la frecuencia de comorbilidades es muy alta.

### **ERGE y síntomas respiratorios**

Las manifestaciones respiratorias debidas a ERGE pueden presentarse solas o acompañadas de los datos típicos de reflujo. Jaspersen y cols. mencionan que hasta una tercera parte de los pacientes pueden presentar síntomas extraesofágicos o atípicos, tales como dolor torácico, asma, tos crónica, laringitis péptica, disfonía, otitis, erosiones dentales, entre otros [9]. La ERGE silenciosa u oculto está presente hasta en el 40-60% de los pacientes con asma, 57-94% de pacientes con síntomas de oído, nariz y garganta y 43-75% de pacientes con tos crónica en quienes se sospecha el reflujo como la etiología primaria [3, 4, 6]. La

mayoría de estos estudios se realizó en adultos sin otras comorbilidades. En nuestro estudio comparativamente, la frecuencia de ERGE oculta, es decir sin manifestaciones gastrointestinales, fue mucho menor, presentándose en el 14.1% de los pacientes, lo anterior muy probablemente secundario a que la población estuvo conformada por pacientes con gran morbilidad respiratoria y digestiva y con patologías conocidas como factores de riesgo para reflujo y/o aspiración, llamando la atención que aproximadamente solo el 26.7% de los pacientes no presentaban alguna otra alteración al momento de la cirugía.

Coincidiendo con lo mencionado en una revisión realizada por Sánchez-Solís y col., se aprecia la presencia de diversos signos y síntomas respiratorios en ERGE y viceversa como ocurrió en nuestros pacientes, los síntomas respiratorios presentados no variaron con lo informado previamente en la literatura, siendo la tos el síntoma más frecuente, acompañado de datos de broncospasmo y aspiración [10].

El asma ha sido la patología respiratoria más estudiada en asociación a ERGE, sin determinar una relación causal, aunque algunos estudios han demostrado que a mayor gravedad de asma mayor frecuencia de ERGE. En una serie de pacientes asmáticos de reciente diagnóstico se encontró que el 83% nunca presentó manifestaciones gastrointestinales, es decir, tenían reflujo oculto [6]. En nuestro estudio el porcentaje de asma fue muy bajo (5%) lo que puede explicarse porque los pacientes en su mayoría fueron lactantes.

### **Evolución de los síntomas post-cirugía**

La respuesta al tratamiento quirúrgico en pacientes con ERGE y síntomas típicos se ha referido como favorable en la mayoría de las publicaciones, ya que elimina la sintomatología y la necesidad de uso de medicamentos antisecretores en el 95% de los pacientes. En nuestra población hubo mejoría de los síntomas típicos en el 45.3% de los pacientes; el vómito, la regurgitación y la pirosis casi desaparecieron posterior a la cirugía, sin embargo la falta de ganancia ponderal se

mantuvo en casi un tercio de la población, lo anterior determinado probablemente por las comorbilidades y el tiempo de seguimiento corto.

Un escenario totalmente diferente es lo que ocurre en los pacientes con síntomas atípicos ya que los resultados son claramente inferiores, con resolución variable, según se desprende en estudios (casi siempre retrospectivos) en adultos y con un seguimiento corto, en donde la falla quirúrgica se refiere entre el 30 y 60% [8, 11-17].

Iqbal y col. en 2008 realizaron una revisión sistemática de los resultados de la funduplicatura en las manifestaciones extraesofágicas (asma, tos crónica, síntomas laríngeos, etc.) de ERGE en adultos. De los 25 estudios analizados, 24 eran series de casos, 10 prospectivos y 14 retrospectivos y solo un estudio clínico controlado en pacientes asmáticos. La mejoría posterior a la cirugía osciló entre 49 y 89% y la cirugía no alteró las pruebas de funcionamiento pulmonar [18]. Uno de los grupos que obtuvo remisión significativa de los síntomas respiratorios post-funduplicatura en un seguimiento a 12 meses en 74 pacientes fue Fernando y col. refiriendo que solo 4.2% requirieron broncodilatadores o esteroides orales [19].

Al respecto, en una excelente revisión de la literatura en niños, Fiel y col. analizaron 24 publicaciones (solo 2 ensayos clínicos controlados) con resultados controversiales. En total se incluyeron 427 pacientes asmáticos; 79% de los pacientes (rango, 50 a 100%) presentaron mejoría en los síntomas respiratorios y disminución de medicamentos en un 88% (rango, 35 a 100%), pero la mejoría en la función respiratoria se observó solo en 27% [20]. Resultados similares obtenidos por otros autores los llevan a concluir que los resultados posquirúrgicos son menos favorables para los síntomas atípicos, peores si no se asocian a síntomas típicos, y desastrosos si no se establece una relación causal con el reflujo gastroesofágico mediante los estudios adecuados [14, 21, 22].

Tannuri y col. en su estudio de 151 niños con promedio de edad de 6 años 9 meses, en una población con 54% de alteraciones neurológicas, reportaron que el 86.6% de sus pacientes tuvieron una completa resolución o mejoría significativa

de los síntomas digestivos, sin embargo el 62.2% de los niños no tuvieron ninguna disminución en la frecuencia de neumonías y solo el 45.2% tuvo mejoría de los episodios de broncospasmo, concluyendo que los resultados de la cirugía eran mejores para los síntomas digestivos [23].

Comparando los resultados de estas revisiones, pudimos observar que en más de la mitad de nuestros pacientes los síntomas respiratorios persistieron después de la cirugía. Sin embargo la desaparición de los síntomas post-cirugía fue excelente en la frecuencia de casi muerte súbita (97%), cianosis, disfonía y apneas (80.8%, 81% y 88.4% respectivamente). Este fenómeno no fue tan relevante en la mejoría de las sibilancias (32.2%); sinusitis (41.1%), tos (45.6%) y neumonías (59.4%).

Algunos autores han descrito que en pacientes con atresia de coanas, estenosis subglótica y laringomalacia la frecuencia de reflujo es elevada [7], otros autores sostienen que estos pacientes tienen mejor evolución post-funduplicatura que los que presentan síntomas de la vía aérea inferior, como So y col., cuya población presentó un 78% de mejoría de síntomas laríngeos vs 58% de los síntomas pulmonares [17], apoyado por De Liano y cols. [24] y Suskind y col. [25] Este fenómeno se corrobora en nuestra población en donde la disfonía y el estridor mejoraron en forma importante (81.8% y 66.6% respectivamente).

### **Factores de riesgo para persistencia de síntomas respiratorios post funduplicatura.**

Dentro de los factores más importantes estudiados en la literatura para la presencia de síntomas respiratorios post funduplicatura se encuentran los que favorecen aspiración pulmonar crónica. De Benedictis y col. en su revisión de enfermedades pulmonares por aspiración, especifica que los mecanismos son múltiples y separarlos es a menudo difícil, ya que puede deberse a disfunción deglutoria, ERGE, malformaciones congénitas como fistula traqueoesofágica o alteración de los mecanismos de protección de la vía aérea. Otros de los mecanismos estudiados son las enfermedades neurológicas con retraso psicomotor, las anomalías anatómicas, y la prematurez que conllevan un alto

grado de incapacidad para la incoordinación cricofaríngea, determinando disfunción deglutoria [26]. Estas alteraciones se presentaron en forma aislada o combinada en un alto porcentaje (78.4%) de nuestra población.

Si bien la alteración de la mecánica de la deglución es uno de los factores de riesgo para aspiración esta no fue significativa, lo anterior probablemente secundario a un subdiagnóstico a través de SEG-D cuya sensibilidad y especificidad son bajas y no se realizaron otros estudios confirmatorios.

Hassall y col. consideran que los niños que son buenos candidatos para cirugía son aquellos sin daño neurológico, en los que se ha establecido el diagnóstico de certeza de reflujo mediante endoscopia y aquellos con buena respuesta a tratamiento médico con IBP [8]. En nuestro estudio se consideró como candidatos ideales a aquellos que no presentaban malformaciones, alteraciones neurológicas alteración de la mecánica de la deglución, ni ningún otro factor de riesgo conocido para aspiración. Solo se encontraron 26% de pacientes candidatos ideales, en los que se esperaba una evolución satisfactoria, sin embargo esto no ocurrió ya que el 50% persistió con síntomas respiratorios y 33.9% con síntomas digestivos. La causa de este fenómeno no puede ser contestada con el presente trabajo, pero concuerda con lo reportado por Van der Zee y cols de falla al tratamiento quirúrgico en el 33% pacientes sin enfermedad subyacente al momento de la cirugía [27].

Dado que la causa principal de muerte en los pacientes con daño neurológico es neumonía por aspiración y que el 40% de las funduplicaturas en Estados Unidos de Norteamérica se realizan en pacientes con estas características, debemos de contemplar esta condición como un importante factor a tomar en cuenta [28]. Analizar esta situación en forma aislada es sumamente difícil, porque estos pacientes tienen múltiples condiciones favorecedoras de aspiración como disfunción de la deglución, aspiración de material de reflujo, aspiración de saliva; posición de decúbito por periodos prolongados; técnica de la alimentación, crisis convulsivas, etc. Esto determina que los resultados de la funduplicatura en estos



pacientes sean contradictorios. Por un lado, Pearl y cols. comparando niños neurológicamente normales contra niños con problemas neurológicos encontraron que estos últimos tenían más del doble de complicaciones, 3 veces más mortalidad y 4 veces más necesidad de refunduplicatura en un seguimiento a 1.6 años. [29] Opuesto a estos resultados, Srivastava y cols. estudiaron una cohorte de pacientes de 42 hospitales pediátricos que incluyó 3721 pacientes con epilepsia, alteraciones del tubo neural, alteraciones genéticas o parálisis cerebral y que fueron seguidos por un año después de su funduplicatura. Los pacientes con daño neurológico y ERGE tuvieron una disminución en el número de hospitalizaciones por neumonía por broncoaspiración, ERGE o necesidad de ventilación mecánica, y la tasa de éxitos estaba relacionada de forma inversa con la edad (a menor edad mayor tasa de éxito). Sin embargo, el número de hospitalizaciones por asma y neumonía no relacionada a broncoaspiración se mantuvo constante o incrementó después de la funduplicatura [28]. En nuestra población, el daño neurológico y/o el retraso psicomotor no fueron un factor de riesgo para persistencia de síntomas respiratorios, sin embargo al analizar por separado malformación neurológica fue uno de los predictores de persistencia de síntomas respiratorios.

En la revisión de la literatura es casi nulo el análisis de factores pronósticos para persistencia de síntomas respiratorios en niños funduplicados. El análisis multivariado de Campos y col. en adultos se enfoca solo a factores predictores de éxito después de una funduplicatura laparoscópica, uno de los 3 factores significativos que encontró se refería a que los síntomas solo fueran típicos. [30]

Las variables significativas del análisis multivariado del presente estudio fueron: La presencia de malformaciones digestivas, que la indicación de cirugía fuera neumonías de repetición, reinicio de tratamiento antisecretor post-cirugía, malformaciones neurológicas, uso de esteroides inhalados, sibilancias y cianosis.

Se puede observar que la mayoría de estos predictores, se asocian principalmente a síndrome de aspiración recurrente. Además de las malformaciones digestivas,

nuestra población presenta muchas características que la hacen susceptible para presentarlo como: síndrome de Pierre Robin, macroglosia (síndrome de Down), fisura palatina, hendidura laríngea, fístula traqueoesofágica, anillo vascular, parálisis cerebral, parálisis de cuerdas vocales, hidrocefalia, síndrome de niño hipotónico, prematurez, presencia de traqueostomía, lo que favorece neumonías frecuentes. [10]

A este respecto la literatura menciona que la presencia de neumonías de repetición prequirúrgicas como factor predictor de recurrencia de neumonía por aspiración, va de 39 a 85%. En un estudio multicéntrico realizado en más de 7400 niños funduplicados en un periodo de 20 años se reportó una mejoría hasta en el 85% de los pacientes [31], mientras que en otros estudios como el de Tannuri en Brasil refirió que de sus 151 pacientes estudiados el 62% de los niños presentaban neumonías de repetición y no presentaron mejoría después de la cirugía [23]

Las malformaciones digestivas pueden producir por sí solas manifestaciones respiratorias como son la fistula traqueoesofágica, que causa tos, atragantamiento y cianosis con la alimentación [10]. Se ha informado que el resultado exitoso en pacientes con antecedentes de reparación de atresia esofágica solo se presenta en el 40%. [8], mientras que en un grupo de 21 niños con antecedentes de reparación de fistula traqueoesofágica, los resultados fueron mejores cuando los pacientes estaban neurológicamente normales. [32]

La necesidad de restablecer el tratamiento antisecretor nos habla de la recaída de los síntomas de reflujo, por lo que es de esperarse la recurrencia de los síntomas atípicos, como ocurrió en nuestro estudio. Sin embargo esta práctica al parecer es muy frecuente ya que en algunos estudios de seguimiento como el de Khaitan y cols quien encontró que a 4 años de seguimiento el 74% de pacientes reiniciaba el tratamiento antisecretor. [33]

El uso de esteroides inhalados profunduplicatura indica en parte la gravedad de los síntomas respiratorios, especialmente de las sibilancias, indicando que los

pacientes que los recibían tenían mayores manifestaciones respiratorias por lo que pudiera predecirse que a pesar de la cirugía continuarían con los síntomas.

En nuestro estudio la persistencia de manifestaciones respiratorias fue alta comparada con otros reportes [34]. La diferencia radica en la población, conformada por niños, primordialmente lactantes, con múltiples comorbilidades y factores conocidos asociados a aspiración. A pesar de ello los resultados de la cirugía fueron buenos.

Lo anterior genera la propuesta de que se deben de analizar otros factores de riesgo y comorbilidad en estos pacientes antes de dar tratamiento quirúrgico, así como hacer más estrictos los criterios de cirugía. A pesar de ello existen pacientes que requieren la funduplicatura como tratamiento paliativo buscando eliminar uno de los múltiples factores que afectan a estos pacientes.

Por todo lo anterior, para la decisión quirúrgica se recomienda una buena selección de los enfermos mediante un abordaje médico multidisciplinario, descartar otras causas de los síntomas atípicos en los pacientes con ERGE y tratarlas; realizar estudios funcionales y tratamiento médico efectivo preoperatorio, lo que predice un mejor resultado de la cirugía, con éxito superior al 80% [24].

Dentro de las debilidades del presente estudio están el haber sido retrospectivo basado en revisión de expedientes, no se localizaron todos los operados de funduplicatura por ERGE. Por tratarse de un hospital de 3er nivel muchas veces los pacientes solo se envían para operarlos y se regresan a sus hospitales, por lo que no se realiza el seguimiento en esta unidad lo cual motivó la pérdida de pacientes.

Al ser un estudio retrospectivo no se encuentran todos los datos estudiados. Se tomaron los diagnósticos del expediente por lo que muchas de las comorbilidades pueden ser subdiagnosticadas, así como los síntomas y estudios diagnósticos.

Las fortalezas son el tamaño de muestra, mayor que en la mayoría de los estudios pediátricos publicados. De los 7 estudios analizados por Field et al, el mayor de ellos incluía 56 pacientes [20]. Lo más relevante es el haber estudiado los factores que influyen en la persistencia de síntomas respiratorios en pacientes pediátricos. Esto solo se ha analizado, en adultos y escasamente en niños con enfoque a un solo síntoma, o entidad.

Este trabajo sustenta la necesidad de crear una propuesta de estudio diagnóstico y manejo terapéutico de estos pacientes, mejorandoguía clínica, tomando en cuenta la posibilidad de otras entidades responsables de las manifestaciones respiratorias en los pacientes con ERGE, así como la necesidad de un manejo pre y postoperatorio multidisciplinario.

---

## CONCLUSIONES

---

Los síntomas respiratorios persistieron en el 55% de niños operados de funduplicatura a los 6 meses de seguimiento.

La presencia de malformaciones digestivas o neurológicas, neumonías de repetición, sibilancias o cianosis previo a la cirugía y el uso de esteroides inhalados previo a la cirugía se asoció a la persistencia de síntomas respiratorios post cirugía.

El ser candidato ideal, es decir estar libre de comorbilidades no garantiza un resultado satisfactorio de la cirugía, ya que persistieron los síntomas respiratorios en 50% de los casos.

Se establece la necesidad de generar una ruta diagnóstico terapéutica específica en los pacientes con ERGE y síntomas respiratorios.

---

## REFERENCIAS

---

1. Flook N, Jones R, Vakil N. Approach to gastroesophageal reflux disease in primary care: Putting the Montreal definition into practice. *Can Fam Physician*. 2008 May;54(5):701-5.
2. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 43.
3. Heidelbaugh JJ, Gill AS, Van Harrison R, Nostrant TT. Atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. *Am Fam Physician*. 2008 Aug 15;78(4):483-8.
4. Wong WM, Fass R. Extraesophageal and atypical manifestations of GERD. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;19 Suppl 3:S33-43.
5. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, Adams E, Cronin K, Goodman C, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2002 May;122(5):1500-11.
6. Ramirez Mayans JA, de la Torre Mondragón L, Azuara Fernández H, Cervantes Bustamante R, Coran AG, Berchi F, et al. [Medico-surgical consensus for management of children with gastroesophageal reflux Acapulco, Mexico 2002]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2003 Jul-Sep;68(3):223-34.
7. Rosbe KW, Kenna MA, Auerbach AD. Extraesophageal reflux in pediatric patients with upper respiratory symptoms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Nov;129(11):1213-20.
8. Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr*. 2005 Mar;146(3 Suppl):S3-12.

9. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, Leodolter A, Lind T, Meyer-Sabellek W, et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15;17(12):1515-20.
10. Sanchez-Solis M. Síndrome de aspiración recurrente. *An Pediatr (Barc).* 2006;64(1):27-35
11. Bowrey DJ, Peters JH, DeMeester TR. Gastroesophageal reflux disease in asthma: effects of medical and surgical antireflux therapy on asthma control. *Ann Surg.* 2000 Feb;231(2):161-72.
12. Farrell TM, Hunter JG. Laparoscopic management of gastroesophageal reflux disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 1997 Dec;7(6):333-43.
13. Farrell TM, Richardson WS, Trus TL, Smith CD, Hunter JG. Response of atypical symptoms of gastro-oesophageal reflux to antireflux surgery. *Br J Surg.* 2001 Dec;88(12):1649-52.
14. Mearin F. Surgical treatment of gastroesophageal reflux disease with atypical manifestations: the wheel of fortune or Russian roulette?. *Cir Esp.* 2007 May;81(5):237-9.
15. Novitsky YW, Zawacki JK, Irwin RS, French CT, Hussey VM, Callery MP. Chronic cough due to gastroesophageal reflux disease: efficacy of antireflux surgery. *Surg Endosc.* 2002 Apr;16(4):567-71.
16. Rakita S, Villadolid D, Thomas A, Bloomston M, Albrink M, Goldin S, et al. Laparoscopic Nissen fundoplication offers high patient satisfaction with relief of extraesophageal symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Am Surg.* 2006 Mar;72(3):207-12.

17. So JB, Zeitels SM, Rattner DW. Outcomes of atypical symptoms attributed to gastroesophageal reflux treated by laparoscopic fundoplication. *Surgery*. 1998 Jul;124(1):28-32.
18. Iqbal M, Batch AJ, Spychal RT, Cooper BT. Outcome of surgical fundoplication for extraesophageal (atypical) manifestations of gastroesophageal reflux disease in adults: a systematic review. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2008 Dec;18(6):789-96.
19. Fernando HC, El-Sherif A, Landreneau RJ, Gilbert S, Christie NA, Buenaventura PO, Close JM, Luketich JD. Efficacy of laparoscopic fundoplication in controlling pulmonary symptoms associated with gastroesophageal reflux disease. *Surgery*. 138(4):612-6; discussion 616-7, 2005 Oct.
20. Field SK, Gelfand GA, McFadden SD. The effects of antireflux surgery on asthmatics with gastroesophageal reflux. *Chest*. 1999 Sep;116(3):766-74.
21. Bredenoord AJ, Weusten BL, Timmer R, Smout AJ. Characteristics of gastroesophageal reflux in symptomatic patients with and without excessive esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol*. 2006 Nov;101(11):2470-5.
22. Rothenberg SS, Bratton D, Larsen G, Deterding R, Milgrom H, Brugman S, et al. Laparoscopic fundoplication to enhance pulmonary function in children with severe reactive airway disease and gastroesophageal reflux disease. *Surg Endosc*. 1997 Nov;11(11):1088-90.
23. Tannuri AC, Tannuri U, Mathias AL, Velhote MC, Romão RL, Gonçalves ME, Cardoso S. Gastroesophageal reflux disease in children: efficacy of Nissen fundoplication in treating digestive and respiratory symptoms. Experience of a single center. *Dis Esophagus*. 2008;21(8):746-50. Epub 2008 Oct 1
24. de Liano AD, Zegarra S, Olivera E, Yarnoz C, Artieda C, Romeo I, et al. [Results of laparoscopic fundoplication in gastroesophageal reflux disease with atypical manifestations]. *Cir Esp*. 2007 May;81(5):252-6.



25. Suskind, D. Gastroesophageal reflux and pediatric otoryngologic disease. The Role of Antireflux Surgery, ArchOtolaryngol Head NeckSurg. 2001;127:511-514
26. de Benedictis F, Carnielli V, de Benedictis D. Enfermedades pulmonares por aspiración. Pediatr Clin N Am 56 (2009) 173–190
27. Van der Zee, D C. Arends, N J. Bax, N M. The value of 24-h pH study in evaluating the results of laparoscopic antireflux surgery in children. Surg Endosc. 13(9):918-21, 1999 Sep
28. Srivastava R, Berry JG, Hall M, Downey EC, O'Gorman M, Dean JM, et al. Reflux related hospital admissions after fundoplication in children with neurological impairment: retrospective cohort study. BMJ. 2009;339:b4411.
29. Pearl RH, Robie DK, Ein SH, et al. Complications of gastroesophageal antireflux surgery in neurologically impaired versus neurologically normal children. 1990 Nov;25(11):1169-73
30. Campos, G. et al. Multivariate Analysis of Factores Predictiing Outcome After Laparoscopic Nissen Fundplication. J GastrointestSurg 1999;3:292-300
31. Fonkalsrud EW, Ashcraft KW, Coran AG, Ellis DG, Grosfeld JL, Tunell WP, et al. Surgical treatment of gastroesophageal reflux in children: a combined hospital study of 7467 patients. Pediatrics. 1998 Mar;101(3 Pt 1):419-22.
32. Esposito, et al. Laparoscopic Antireflux Procedures in the Management of Gastroesophageal Reflux Following Esophageal Atresia Repair JPGN 40:349–351, 2005.]
33. Khaitan, MD, MPH; Wayne A. Ray, PhD; Michael D. Holzman, MD, MPH; Walter E. Smalley, MD, MPH Health Care Utilization After Medical and Surgical Therapy for Gastroesophageal Reflux Disease Arch Surg. 2003;138:1356-1361

34. Greason, K, et al. Effects of antireflux procedures on respiratory symptoms.  
Ann Thorac Surg 2002;73:381-5