



Riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo en neonatos operados de hernia diafragmática congénita

David Soto-Herrera,^a Ileana Campos-Lozada,^a José Raúl Vázquez-Langle,^a Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola^b

Risk factors for the development of severe gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia surgery

Background: Gastroesophageal reflux after congenital diaphragmatic hernia surgical correction occurs in up to 89 % of patients, out of which 20 to 30 % will require surgical management. Identification of risk factors for the development of this complication might allow for a Nissen fundoplication to be performed at the same surgical time in those requiring it. The purpose of this research was to identify those factors in children with diaphragmatic hernia surgery.

Methods: A case-control study was conducted, where patients with diaphragmatic hernia surgery treated between 2006 and 2011 were included. Patients with severe gastroesophageal reflux were regarded as the cases, whereas those who did not develop it over the 1-year follow up were the controls.

Results: Nine patients developed severe gastroesophageal reflux after the diaphragmatic hernia surgery. A large size of the hernia, it containing 4 or more organs, 10 days or more of ventilatory support requirement after the surgery or high mechanical ventilation variables significantly increased the risk for the development of severe gastroesophageal reflux.

Conclusions: Presurgical risk factors such as large hernias or hernias containing more than 4 organs might suggest the convenience of conducting a fundoplication at the same time of the diaphragmatic hernia surgical correction.

Keywords Palabras clave

Congenital diaphragmatic hernia	Hernia diafragmática congénita
Gastroesophageal reflux	Reflujo gastroesofágico

La hernia diafragmática congénita es una anomalía compleja que afecta a uno de cada 2000 a 4000 nacidos vivos, con predominio del sexo femenino; en 80 %, el lado afectado es el izquierdo. Las características de esta enfermedad son la insuficiencia respiratoria severa secundaria a la hipoplasia pulmonar y la hipertensión pulmonar persistente.¹ La hernia diafragmática congénita es el resultado de un defecto en el diafragma durante el desarrollo y puede ocurrir esporádicamente, como un síndrome asociado o como una asociación familiar.²

En 1946, Gross³ describió la primera reparación exitosa de una hernia diafragmática en un recién nacido menor de 24 horas de vida. Al mismo tiempo se consideraba una emergencia quirúrgica y la reparación inmediata fue el pilar del tratamiento, con una tasa de supervivencia de 60 a 65 %.⁴ La presencia de nuevas técnicas en el tratamiento de estos pacientes, como la membrana extracorpórea, la ventilación de alta frecuencia y el óxido nítrico inhalado han aumentado la tasa de supervivencia de los pacientes con hernia diafragmática.⁵ Como consecuencia, las secuelas se han convertido en un tema importante dado el aumento de la supervivencia, entre ellas destacan los problemas gastrointestinales (como el reflujo gastroesofágico⁶ y las alteraciones de la motilidad intestinal), los problemas pulmonares (como la enfermedad pulmonar crónica secundaria a la ventilación mecánica o la hipertensión arterial pulmonar) y las alteraciones en el neurodesarrollo (como el retraso psicomotor, las alteraciones visuales y las crisis convulsivas). La hernia diafragmática también es un factor para enfermedades ortopédicas como la escoliosis.

Se ha registrado que la incidencia del reflujo gastroesofágico en pacientes con hernia diafragmática congénita es de hasta 89 % en el primer año de vida y que 20 a 30 % de los pacientes con hernia diafragmática congénita requiere funduplicatura para resolver el reflujo gastroesofágico.^{7,8} Su *et al.*⁹ sugieren que entre los factores de riesgo para desarrollar este y para la realización de una segunda cirugía se encuentran el cierre con malla o parche en pacientes operados de hernia diafragmática y con la presencia de hígado en el tórax. Esto se explica por el gran defecto anatómico del esófago distal que se crea con la tracción de los pilares nativos y la falta de diafragma. Otro factor es el

^aServicio de Cirugía Pediátrica

^bDirección de Educación e Investigación en Salud

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola
Correo electrónico: ana.sepulvedav@imss.gob.mx

Resumen

Introducción: el reflujo gastroesofágico posterior a la reparación de la hernia diafragmática congénita se presenta hasta en 89 % de los pacientes; de ellos, 20 a 30 % requerirá manejo quirúrgico. Conocer los factores de riesgo para desarrollar esta complicación podría permitir realizar funduplicatura Nissen en el mismo tiempo quirúrgico en quienes sea necesaria. El objetivo de esta investigación fue identificar esos factores en niños operados de hernia diafragmática.

Métodos: se realizó un estudio de casos y controles en el que se incluyeron neonatos operados de hernia diafragmática que fueron atendidos entre 2006 y 2011. Se consideró como casos a los pacientes con reflujo gastroesofágico severo y como controles a quienes no lo presentaron en el seguimiento de un año.

Resultados: se incluyeron 24 pacientes posoperados de hernia diafragmática; nueve de ellos presentaron reflujo gastroesofágico severo después de la cirugía de la hernia diafragmática. Se identificaron como factores que incrementaron significativamente el riesgo para desarrollar reflujo gastroesofágico severo, el tamaño amplio de la hernia, que esta contuviera cuatro o más órganos, la necesidad de 10 días o más de asistencia ventilatoria después de la cirugía y los valores altos de las variables de ventilación mecánica.

Conclusiones: los factores de riesgo prequirúrgicos como hernias amplias o con cuatro o más órganos podrían sugerir al cirujano realizar funduplicatura en el mismo tiempo quirúrgico de la corrección de la hernia diafragmática.

tiempo prolongado de ventilación mecánica y la frecuente succión de secreciones intrabronquiales, que crea un efecto de “sifón”.¹⁰ Los pacientes que requieren el uso de ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico inhalado presentan menor incidencia de reflujo gastroesofágico comparados con los tratados con oxigenación con membrana extracorpórea.¹¹

La enfermedad por reflujo gastroesofágico está determinada por la falla de la barrera antirreflujo entre el estómago y el esófago, lo que permite que la acción del gradiente de presión positiva entre ambos, como consecuencia de la presión inspiratoria negativa torácica y la presión abdominal, se vea afectada.¹² También se han señalado como posibles explicaciones la dismotilidad, el desarrollo esofágico anómalo, la mala posición, la ausencia del ligamento diafragmático (congénita o consecuente a una cirugía), la pérdida del ángulo de His,¹³ los movimientos paradójicos del diafragma y la interrupción del aclaramiento fisiológico de la zona inferior del esófago.⁸

Las herramientas disponibles para el diagnóstico del reflujo gastroesofágico son la radiografía simple de tórax, la cual presenta hiperaireación, infiltrados subsegmentarios o segmentarios y edema peribronquial en los síndromes aspirativos. La serie esofagogastroduodenal tiene sensibilidad de 29 a 86 %, especificidad de 83 % y valor predictivo positivo de 80 a 82 %. Su utilidad radica en identificar alteraciones anatómicas.¹⁴ También es útil el gammagrama gastroesofágico con tecnecio⁹⁹ mezclado en la fórmula láctea; como ventajas ofrece mínima exposición a la radiación, además de una ventana adecuada para detectar eventos de microaspiración.¹⁵ La severidad del reflujo se clasifica de acuerdo con el nivel que alcanzan los episodios de reflujo (tercio inferior, medio o superior).¹⁶

Otra herramienta es la monitorización del pH esofágico por 24 horas, que tiene la desventaja de no detectar reflujo no ácido. La combinación de pHmetría e

impedancia intraluminal es capaz de detectar el paso de ácido y material alcalino en forma anterógrada y retrógrada; la última es el estándar de oro en el diagnóstico.¹⁷

En general, las indicaciones para realizar una funduplicatura en neonatos con reflujo gastroesofágico son la falla al tratamiento médico, la dificultad para alcanzar los requerimientos alimentarios, el broncospasmo, los eventos de aspiración que pongan en riesgo la vida (como la aspiración de la fórmula láctea por la cánula orotraqueal o de traqueotomía) y las alteraciones anatómicas o neurológicas.¹⁸ En los niños mayores, los síntomas más comunes son los vómitos recurrentes, la esofagitis, las infecciones respiratorias crónicas o el asma causado por la aspiración repetida, que rara vez representan amenazas inmediatas a la vida.^{19,20} Sin embargo, en niños pequeños es común la asociación con otras anomalías congénitas mayores, tales como atresia esofágica, defectos congénitos de la pared abdominal y malformaciones cardíacas congénitas, lo que indica que ciertos factores anatómicos pueden influir en el desarrollo del reflujo.²¹

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, de enero de 2006 a diciembre de 2011. Se incluyó a todos los pacientes referidos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con diagnóstico de hernia diafragmática, en quienes se realizó plastia diafragmática con seguimiento en la consulta externa al menos un año después de la cirugía. Los casos fueron pacientes con reflujo gastroesofágico con falla al tratamiento médico, dificultad respiratoria, para extubar o para alcanzar los requerimientos alimentarios, con vómito,

tos, broncospasmo, atelectasias, eventos de aspiración que pusieran en riesgo la vida, y en los que se dispusiera de serie esofagoduodenal o gammagrama esofágico. El grupo control estuvo integrado por pacientes sometidos a cirugía de hernia diafragmática, sin sintomatología de reflujo gastroesofágico. Se estudiaron las siguientes variables: peso, edad gestacional al nacimiento, sexo, tamaño de la hernia, contenido de la hernia, lado de la hernia, método de la reparación y materiales utilizados en la plastia diafragmática, valores y días con apoyo mecánico ventilatorio.

Se utilizó estadística descriptiva: mediana y límites intercuartílicos para las variables cuantitativas y porcentajes para las cualitativas. Se realizó prueba exacta de Fisher, cálculo de razón de momios para cada variable y análisis de regresión lineal múltiple para determinar las variables determinantes de riesgo. El protocolo fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud (R-2012-3603-32).

Resultados

Se incluyeron 24 pacientes posoperados de hernia diafragmática, con una relación entre los sexos de 1:1. El promedio de edad gestacional al nacimiento fue de 37.5 semanas (35 a 41 semanas), con un peso al nacimiento distribuido de la siguiente forma: cuatro pacientes menores de 2500 g (16.7 %), 15 pacientes con peso entre 2501 y 3000 g (62.5 %) y cinco pacientes con peso mayor de 3001 g (20.8 %). El defecto fue izquierdo en 22 pacientes (91.7 %) y derecho solo en dos (8.3 %).

La mayoría de los pacientes (62.5 %) tuvo un defecto amplio (> 40 mm) y solo 37.5 %, un defecto pequeño. Cinco pacientes presentaron saco herniario

(20.8 %). En 22 pacientes (91.7 %) se realizó reparación primaria y solo dos pacientes requirieron cierre con prótesis.

El contenido de la hernia fue intestino delgado en 23 pacientes, estómago en 20, colon en 16, bazo en 12, lóbulo hepático izquierdo en tres y páncreas en uno. Solo un paciente presentó cinco órganos en el contenido herniario, 11 tuvieron cuatro órganos, nueve pacientes tres órganos y tres pacientes dos órganos.

La mediana del tiempo con ventilación mecánica fue de ocho días. Nueve pacientes requirieron ventilación mecánica por 10 o más días, dos de ellos más de 20 días. Respecto a los valores de la asistencia mecánica ventilatoria se tuvieron cinco pacientes con parámetros bajos (20.8 %), 11 pacientes con parámetros medios (45.8 %) y ocho con requerimientos altos de ventilación (33.3 %).

Nueve pacientes presentaron reflujo gastroesofágico severo (37.5 %) después de la corrección quirúrgica de la hernia diafragmática; en ocho de ellos se realizó funduplicatura tipo Nissen. Quince pacientes constituyeron el grupo control. No se encontraron diferencias respecto a las variables sociodemográficas en ambos grupos (cuadro I).

En el análisis bivariado se encontró que el tamaño amplio de la hernia, que esta contuviera cuatro o más órganos, la necesidad de 10 días o más de asistencia ventilatoria posquirúrgica o variables altas de ventilación mecánica incrementaron significativamente el riesgo para presentar reflujo gastroesofágico severo (cuadro II).

Al parecer, la ubicación de la hernia en el lado derecho (RM = 0.6, IC 95 % = 0.5, 0.8) y la reparación por cierre primario (RM = 0.3, IC 95 % = 0.21, 0.6) fueron factores protectores.

Cuadro I Datos sociodemográficos de pacientes con hernia diafragmática en quienes se realizó plastia diafragmática

	Reflujo gastroesofágico severo		<i>p</i>
	Sí (<i>n</i>)	No (<i>n</i>)	
Sexo masculino	5	7	
Sexo femenino	4	8	0.50
Lado de la hernia			0.38
Izquierdo	9	13	
Derecho	0	2	
Bilateral	0	0	
Peso en gramos (media y límites intercuartílicos)	2 852 (2 450, 3 385)	2 815 (2 000, 3 700)	0.48
Semanas de edad gestacional al nacimiento (media y límites intercuartílicos)	38.2 (36, 41)	37.2 (35, 40)	0.80

A pesar de no identificar una asociación estadísticamente significativa, llama la atención que 46.6 % de los pacientes con defectos amplios desarrolló reflujo gastroesofágico severo comparado con 22.2 % de los que tuvieron defecto pequeño. También lo desarrollaron todos los pacientes que requirieron prótesis y 31.8 % de aquellos en quienes se realizó cierre primario. Ningún órgano en específico contenido en la hernia representó un riesgo. Con el análisis de regresión múltiple de las variables se identificó que los valores altos de ventilación mecánica ($p = 0.004$) y el tamaño amplio de la hernia ($p = 0.05$) representaron factores de riesgo independientes (cuadro III).

Discusión

La presencia de reflujo gastroesofágico es frecuente en pacientes posoperados de hernia diafragmática congénita, particularmente en los pacientes graves. Se ha intentado explicar esta complicación, ya sea por las alteraciones anatómicas inherentes a la patología o derivadas del tratamiento quirúrgico.

En nuestro estudio, la frecuencia del reflujo gastroesofágico severo en los pacientes operados debido a hernia diafragmática fue de 32.5 %, similar a la informada por Vanamo *et al.*¹² y Fasching *et al.*,⁷ quienes la identificaron en 28 y 37.5 %, respectivamente. Por su parte, Su *et al.*⁹ refirieron esta complicación en 54.6 % de los pacientes.

Los resultados de nuestro estudio fueron muy similares a los registrados en la literatura. Semejante a lo informado por Diamond *et al.*,⁶ el peso al nacer, el sexo, o presencia de algún órgano en específico no fueron determinantes para desarrollar reflujo gastroesofágico severo. Esto difiere de lo encontrado por

Cuadro II Análisis bivariado para determinar la relación de las variables con el riesgo de desarrollar reflujo gastroesofágico en pacientes con hernia diafragmática en quienes se realizó plastia diafragmática

Variable	p	RM	IC 95 %
Sexo femenino	0.50	0.7	0.13, 3.7
Peso > 2500 g	0.48	0.5	0.6, 4.7
Lado derecho	0.38	0.6	0.5, 0.8
Tamaño amplio de la hernia	0.22	3.1	0.5, 19.8
Técnica de cierre primario	0.13	0.3	0.2, 0.6
Contenido de la hernia			
Estómago	0.51	0.5	0.04, 5.7
Intestino delgado	0.37	0.3	0.2, 0.6
Colon	0.08	0.1	0.01, 1.4
Bazo	0.50	0.7	0.1, 3.7
Hígado	0.30	0.2	0.02, 3.2
Páncreas	0.65	1.6	1.2, 2.3
> 4 órganos	0.04	7	1.04, 47
> 10 días de AMV	0.003	23	2.6, 198
Valores altos de AMV	0.001	49	3.8, 638

AMV = apoyo mecánico ventilatorio, RM = razón de momios

Bagolan y Morini,⁵ quienes señalan que existe relación entre la presencia de estómago en la hernia y el desarrollo de reflujo gastroesofágico.

Los factores de riesgo en el presente estudio tampoco difirieron de lo encontrado anteriormente en la literatura mundial. Autores como Schultz *et al.*² o

Cuadro III Regresión múltiple para determinar los factores de riesgo independientes para desarrollar reflujo gastroesofágico en pacientes con hernia diafragmática en quienes se realizó plastia diafragmática

	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		p
	B	Error estándar	Beta	t	
(Constante)	0.421	0.486		0.866	0.399
Técnica	0.101	0.268	0.058	0.37	0.71
Lado	-0.177	0.258	-0.101	-0.68	0.50
Tamaño	-0.339	0.164	-0.339	-2.07	0.05
Numero de órganos	0.168	0.163	0.174	1.03	0.31
Días de apoyo mecánico ventilatorio	0.365	0.181	0.365	2.01	0.06
Valores de apoyo mecánico ventilatorio	0.625	0.187	0.609	3.33	0.004

Diamond *et al.*⁶ encontraron que son significativas la técnica de reparación en el defecto amplio y la necesidad de utilizar valores altos de ventilación por más de 10 días ($p = 0.003$), las cuales también resultaron significativas en nuestra investigación.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio fue que el número de órganos contenidos en la hernia constituyó un factor de riesgo significativo. Lo anterior podría explicarse por el hecho de que a mayor número de órganos, mayor tamaño del defecto y, como consecuencia, mayores alteraciones anatómicas.

Sugerimos que el protocolo de manejo de estos pacientes sea comenzar con medicamentos antirreflujo inmediatamente en el posoperatorio de la corrección de la hernia o por lo menos poco después de desarrollar los síntomas clínicos de reflujo gastroesofágico. La funduplicatura debe ser considerada solo en los neonatos con defectos anatómicos grandes, con varios órganos en su interior, que provocan alteraciones del hiato esofágico con pilares amplios, pérdida del ángulo de His y alteraciones en la motilidad esofágica. Estos niños pueden representar una subpoblación que se beneficiaría de la funduplicatura en el momento de la reparación de la hernia diafragmática congénita.

De acuerdo con los resultados parece recomendable realizar funduplicatura profiláctica en pacientes con peso menor de 2500 g, con hernia mayor de 40 mm o que requieran material protésico para la reparación, que contengan más de cuatro órganos en la hernia, sin importar alguno en específico, y que requieran valores

altos de ventilación. Sin embargo, un estudio prospectivo permitiría la determinación más puntual de los factores que intervienen en el desarrollo del reflujo gastroesofágico y proporcionaría datos más precisos para pronosticar y tratar el reflujo gastroesofágico en pacientes operados de hernia diafragmática.

Las debilidades del presente estudio, al igual que la mayoría de los reportes de la literatura, es la naturaleza retrospectiva del estudio, el tamaño de la muestra, que limitó la significación estadística de algunos otros factores, y la falta de un protocolo para el seguimiento de los pacientes.

Conclusiones

La frecuencia del reflujo gastroesofágico severo fue de 37.5 %. Los factores de riesgo que resultaron significativos fueron las hernias amplias, cuatro o más órganos presentes en la hernia, más de 10 días con apoyo ventilatorio y los parámetros altos de la asistencia mecánica ventilatoria. El análisis de regresión indicó que los valores de asistencia ventilatoria altos y el tamaño amplio de la hernia constituyeron factores independientes determinantes.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y

no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Dassinger M, Copeland D, Gossett J, Littlea D, Jackson R, Smith SD, et al. Early repair of congenital diaphragmatic hernia on extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 2010;45(4):693-7.
2. Schultz CM, DiGeronimo RJ, Yoder BA; Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. Congenital diaphragmatic hernia: A simplified postnatal predictor of outcome. *J Pediatr Surg.* 2007;42(3):510-6.
3. Gross RE. Congenital hernia of the diaphragm. *Am J Dis Child.* 1946;71(6):579-2.
4. Gross RE. The surgery of infancy and childhood: Its principles and techniques. Philadelphia: Saunders; 1953. p. 428-44.
5. Bagolan P, Morini F. Long-term follow up of infants with congenital diaphragmatic hernia. *Sem Pediatr Surg.* 2007;16(2):134-44.
6. Diamond IR, Mah K, Kim PC, Bohn D, Gerstle T, Wales P. Predicting the need for fundoplication at the time of congenital diaphragmatic hernia repair. *J Pediatr Surg.* 2007;42(6):1066-70.
7. Fasching G, Huber A, Uray E, Sorantin E, Lindbichler F, Mayr J. Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10(6):360-4.
8. Dariel A, Rozé JC, Piloquet H, Podevin G; French CDH Study Group. Impact of prophylactic funduplication on survival without growth disorder in left congenital diaphragmatic hernia requiring a patch repair. *J Pediatr* 2010;157(4):688-90.
9. Su W, Berry M, Puligandla PS, Aspirot A, Flageole H, Laberge JM. Predictors of gastroesophageal reflux in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2007;42(10):1639-43.
10. Qi B, Soto C, Diez-Pardo J, Tovar JA. An experimental study on the pathogenesis of gastroesophageal reflux after repair of diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1997;32(9):1310-3.
11. Kamata S, Usui N, Kamiyama M, Tazuke Y, Nose K, Sawai T, et al. Long-term follow-up of patients with high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2005;40(12):1833-8.
12. Vanamo R, Rintala RJ, Lindahl H, Louhimo I. Long-term gastrointestinal morbidity in patients with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr Surg.* 1996;31(4):551-4.
13. St Peter SD, Valusek PA, Tsao K, Holcomb GW 3rd, Ostlie DJ, Snyder CL. Abdominal complications related to type of repair for congenital diaphragmatic hernia. *J Surg Res.* 2007;140(2):234-6.

14. Furuya ME, Moreno-Córdova V, Ramírez-Figueroa JL, Vargas MH, Ramón-García G, Ramírez-San Juan DH. Cutoff value of lipid-laden alveolar macrophages for diagnosing aspiration in infants and children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(5):452-7.
15. Boesch RP, Daines C, Willging J, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, et al. Advance in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. *Eur Respir J.* 2006;28(4):847-61. Texto libre en <http://erj.ersjournals.com/content/28/4/847.long>
16. Coria-Moctezuma L. Utilidad de la gammagrafía gastroesofágica para los pacientes pediátricos con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico. México: IMSS-UNAM; 2010.
17. Lacy BE, Weiser K, Chertoff J, Fass R, Pandolfino JE, Richter JE, et al. The diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med.* 2010;123(7):583-92.
18. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(4):498-47.
19. Kieffer J, Sapin E, Berg A, Beaudoin S, Bary F, He-lardot PG. Gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 1995;30(9):1330-3.
20. Sigalet DL, Nguyen LT, Adolph V, Laberge JM, Hong AR, Guttman FM. Gastroesophageal reflux associated with large diaphragmatic hernias. *J Pediatr Surg.* 1994;29(9):1262-5.
21. Fonkalsrud E, Bustorff-Silva J, Pérez CA, Quintero R, Martin L, Atkinson JB. Antireflux surgery in children under 3 months of age. *J Pediatr Surg.* 1999;34(4):527-31.