

Consenso médico quirúrgico para el manejo de niños con reflujo gastroesofágico –Acapulco, México 2002–

Dr. Jaime Alfonso Ramírez Mayans,¹ Dr. Luis de la Torre Mondragón,² Dr. Héctor Azuara Fernández,³ Dr. Roberto Cervantes Bustamante,⁴ Dr. Arnold G. Coran,⁵ Dr. Francisco Berchi,⁶ Dr. Gabriel Cortés Gallo,⁷ Dr. Carlo Di Lorenzo,⁸ Dr. Carlos García Hernández,⁹ Dr. Jacobo López García,¹⁰ Dr. Jacob C. Langer,¹¹ Dr. Alfredo Larrosa,¹² Dr. Jesús Maldonado Rayas,¹³ Dr. Thomas J. Mason Cordero,¹⁴ Dr. Norberto Mata Rivera,¹⁵ Dr. Carlos Méndez Nieto,¹⁶ Dr. Reynaldo de Jesús Michel Aceves,¹⁷ Dr. Pedro Luis Michel,¹⁸ Dr. Guillermo Monterrey Bermúdez,¹⁹ Dra. María Antonieta Mora Tiscareño,²⁰ Dr. Ricardo Ordorica Flores,²¹ Dr. José Arturo Ortega Salgado,²² Dr. José Reynés Manzur,²³ Dr. Francisco Saitúa,²⁴ Dra. Martha Urquidi Rivera,²⁵ Dr. Víctor Uscanga Vicarte,²⁶ Dr. Yván Vandenplas,²⁷ Dra. Liliana Worona Dibner,²⁸ Dra. Flora Zárate Mondragón²⁹

¹ *Pediatra Gastroenterólogo. Profesor Titular del Curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Facultad Nacional de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Subdirector de Medicina. Instituto Nacional de Pediatría, SS.* ² *Cirujano Pediatra. Médico Adscrito al Departamento de Cirugía General. Instituto Nacional de Pediatría, SS.* ³ *Cirujano Pediatra. Presidente de la Sociedad Mexicana de Cirugía Pediátrica.* ⁴ *Pediatra Gastroenterólogo. Jefe del Servicio de Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría SS. Profesor Adjunto del Curso de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Facultad Nacional de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F.* ⁵ *Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica. CS Mott Children's Hospital, Ann Arbor, Michigan, EUA.* ⁶ *Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid, España.* ⁷ *Médico Pediatra. Presidente del Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría.* ⁸ *Professor of Pediatrics. Director. Motility Center. Children's Hospital of Pittsburgh.* ⁹ *Cirujano Pediatra. Médico Adscrito al Servicio de Cirugía General. Hospital Infantil Privado. México, D.F.* ¹⁰ *Gastroenterólogo Pediatra. Oaxaca, Oax.* ¹¹ *Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital for Sick Children. Toronto, Canadá.* ¹² *Jefe Gastroenterología Pediátrica. Hospital Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente IMSS. Profesor Titular Gastroenterología. Investigador de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica.* ¹³ *Pediatra Gastroenterólogo. Jefe del Servicio. Hospital Infantil de las Californias. Tijuana, Baja California.* ¹⁴ *Pediatra Gastroenterólogo. Médico Adscrito Servicio Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría SS. México, D.F.* ¹⁵ *Pediatra Gastroenterólogo. Médico Adscrito Servicio Gastroenterología y Nutrición Instituto Nacional de Pediatría SS. México, D.F.* ¹⁶ *Gastroenterólogo Pediatra. Ciudad Juárez, Chihuahua.* ¹⁷ *Pediatra Gastroenterólogo. Jefe del Departamento de Educación. Hospital Central Militar. México, D.F.* ¹⁸ *Médico Pediatra. Guadalajara, Jalisco.* ¹⁹ *Pediatra Gastroenterólogo. Médico Adscrito Interconsultante Hospital Niño Poblano. Puebla, Pue.* ²⁰ *Radióloga Pediatra. Jefe del Servicio de Radiología Instituto Nacional de Pediatría SS. México, D.F.* ²¹ *Cirujano Pediatra. Médico Adscrito al Departamento de Cirugía General Hospital Infantil de México SS. México, D.F.* ²² *Cirujano Pediatra. Médico Adscrito al Departamento de Cirugía General Instituto Nacional de Pediatría SS.* ²³ *Médico Pediatra. Presidente de la Asociación Mexicana de Pediatría. Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna. Instituto Nacional de Pediatría SS. México, D.F.* ²⁴ *Cirujano Pediatra. Jefe del Servicio de Cirugía Pediátrica. Santiago de Chile.* ²⁵ *Pediatra Gastroenteróloga. Médico Adscrito. Monterrey, Nuevo León.* ²⁶ *Pediatra Gastroenterólogo. Profesor de Gastro-Pediatría y Médico Adscrito al Hospital San José Tecnológico de Monterrey. Director de la Escuela de Graduados en Medicina del Tecnológico de Monterrey.* ²⁷ *Gastroenterólogo Pediatra. Jefe de Pediatría. Academisch, Vrije Universiteit Brussels, Brussels, Belgium.* ²⁸ *Pediatra Gastroenteróloga. Jefa del Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Hospital Infantil de México SS. México, D.F.* ²⁹ *Gastroenteróloga Pediatra. Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F.*

Correspondencia: Dr. Jaime Alfonso Ramírez Mayans. Subdirección de Medicina. Instituto Nacional de Pediatría, SS.

Recibido para publicación: 29 de octubre de 2002.

Aceptado para publicación: 11 de octubre de 2003.

RESUMEN. El reflujo gastroesofágico (RGE) es una causa común de consulta en niños menores de un año de edad. Ocurre hasta en 10% de población infantil no seleccionada. De ésta, hasta 40-50% pueden tener cambios anormales en pHmetría de 24 horas. La importancia del diagnóstico temprano y de un manejo oportuno radica en evitar complicaciones. **Objetivo:** establecer las bases para el diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado del niño con RGE. Realizar un adecuado diagnóstico diferencial y, finalmente, evitar los efectos indeseables de los medicamentos cuando éstos no estén indicados y cirugías innecesarias. **Método:** participaron pediatras, gastroenterólogos pediatras, cirujanos

SUMMARY. Gastroesophageal reflux (GER) is a common disease in children less one year old. It is present around 10% of unselected infant population. 40-50% have abnormal 24 h pH monitoring. An early diagnosis and treatment should be done in order to avoid complications. **Aim:** To establish the consensus for the diagnosis and treatment of children with GER, to rule out similar diseases avoid the use of unnecessary drugs and the secondary side effects as well as unnecessary surgery. **Method:** The consensus was done with the participation of general pediatricians, pediatrics gastroenterologist, pediatric surgeons, radiologist and endoscopist. An initial paper was done by pediatric surgeon and

pediatras, radiólogos pediatras y endoscopistas. Se realizó de la siguiente manera: Etapa 1. Se elaboró un documento base coordinado por el responsable de cirugía y el responsable de gastroenterología, quienes lo sometieron para su supervisión por dos grupos iniciales (pediatras gastroenterólogos y cirujanos pediatras). 2. El documento inicialmente elaborado se envió por correo electrónico a los diferentes participantes para su revisión, discusión, sugerencias y modificaciones. 3. Una vez recopiladas las sugerencias, cambios y modificaciones al documento previamente discutidas por medio de correo electrónico con los participantes, se elaboró un nuevo documento. 4. El documento se revisó y discutió en dos grandes grupos (área médica y quirúrgica). 5. Finalmente, en una sesión con duración de 6 horas, durante el Congreso de Cirugía Pediátrica, con la participación de los autores y el público en general se discutieron y consensaron los diferentes puntos, y 6. Elaboración del documento final aprobado por todos los participantes.

Palabras clave: reflujo gastroesofágico, niños, consenso.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) es causa común de consulta en pediatría que, día con día, se diagnostica con mayor frecuencia en nuestro país en niños menores de un año de edad. La importancia del diagnóstico temprano y de un manejo oportuno radica en evitar complicaciones en este último. Cuando la estenosis esofágica derivada de la presencia y daño continuo del esófago por el RGE ácido está presente en forma importante poco habrá que ofrecerle al niño salvo, quizá, la solución quirúrgica a base de dilataciones o bien una transposición colónica con todas las consecuencias de la misma, como dificultades para la alimentación, disfagia y aun la presencia de reflujo gástrico hacia el colon –reflujo gastrocolónico– que puede causar o no “colitis péptica”. Hasta ahora se acepta que el diagnóstico del RGE es clínico, por lo cual no existe ninguna razón para no iniciar un tratamiento oportuno y evitar así sus complicaciones. Por fortuna, hoy en día dichas complicaciones se ven con menor frecuencia.^{1,2}

Las manifestaciones clínicas más comunes del RGE en niños menores de un año son regurgitación y vómito. También son frecuentes: llanto, irritabilidad, rechazo del alimento, alteraciones en el patrón del sueño,

pediatric gastroenterologist who submitted to the rest of participants. Second stage: the paper was review through E-mail for all participants who send their suggestions and modifications. A new paper was done and discussed by medical and surgery area. During the Congress of Pediatric Surgery, in an open session was discuss again with the participation of the main authors and all the audience present. Finally, a paper was done and review for the main authors.

Key words: Gastroesophageal reflux, children, consensus.

detención del crecimiento y falta de ganancia de peso. Haremos una breve revisión de las manifestaciones más comunes.³

OBJETIVO

La finalidad del presente consenso es tratar de establecer las bases para un diagnóstico y el tratamiento oportuno y adecuado del niño con RGE para evitar complicaciones; establecer el diagnóstico diferencial, evitar los efectos indeseables de los medicamentos cuando éstos no estén indicados, así como evitar cirugías innecesarias.

MÉTODO

El consenso se realizó de la siguiente manera: participaron pediatras, gastroenterólogos pediatras, cirujanos pediatras, radiólogos pediatras y endoscopistas:

- **Etapa 1:** se elaboró un documento base coordinado por el responsable de Cirugía y el responsable de Gastroenterología, quienes lo sometieron para su supervisión por dos grupos iniciales (pediatras gastroenterólogos y cirujanos pediatras).

- **Etapa 2:** el documento inicialmente elaborado se envió vía correo electrónico a los diferentes participantes para su revisión, discusión, sugerencias y modificaciones.
- **Etapa 3:** una vez recopiladas las sugerencias, cambios y modificaciones al documento, previamente discutidas vía correo electrónico con los participantes, se elaboró un nuevo documento.
- **Etapa 4:** el documento se revisó y discutió en dos grandes grupos (área médica y quirúrgica).
- **Etapa 5:** finalmente en una sesión con duración de seis horas durante el Congreso de Cirugía Pediátrica, con la participación de los autores señalados y el público en general, se discutieron y consensaron los diferentes puntos.
- **Etapa 6:** elaboración del documento final aprobado por todos los participantes.

DEFINICIONES OPERATIVAS

Regurgitación

Se define como el regreso del contenido gástrico hacia el esófago y la boca “sin esfuerzo alguno” –es decir, no hay contracción del diafragma– o, dicho de otra manera, es el regreso involuntario, hacia la boca, de comida o secreciones previamente deglutidas. Es la manifestación más común y típica del RGE en niños menores de un año de edad. Ocurre por lo menos una vez al día en la mitad de los bebés de los cero a los tres meses de vida y aumenta hasta en las dos terceras partes de los mismos hacia los cuatro meses de edad, para disminuir después de manera progresiva y presentarse sólo en cinco por ciento de los niños a la edad de diez a doce meses.³⁻⁶

Se ha visto que, en todo el mundo, la regurgitación grave (abundante o frecuente) hace que, en 25% de los casos, los padres, alarmados, lleven necesariamente al niño a consulta.⁷

Vómito

Es la expulsión del contenido gástrico por la boca, con esfuerzo, por contracción del diafragma con cierre de la glotis. En la práctica diaria, esto se confunde o mal interpreta con frecuencia como regurgitación excesiva o, por otro lado, hay quien confunde a una regurgitación con vómito. En general, se acepta que la mayoría de las veces un vómito abundante y frecuente obliga a pensar en una patología diferente del RGE, como podrían ser

las malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal (GI) –estenosis hipertrófica del píloro, membrana antroduodenal, etc.–, aun cuando esto no descarta la posibilidad del RGE.³⁻⁷ El resultado del estímulo al centro del vómito es, finalmente, un reflejo del sistema nervioso central.

Por tanto, se puede concluir que regurgitación, vómito y rumiación forman parte del espectro clínico del RGE. Cuando el reflujo causa o contribuye a la inflamación o al daño tisular (es decir, esofagitis, apnea obstructiva, hiperreactividad bronquial, broncoaspiración o falta de ganancia ponderal) se denomina enfermedad por RGE.

Reflujo gastroesofágico

Es el paso involuntario del contenido gástrico hacia el esófago. Se puede presentar en niños y adultos desde una forma considerada fisiológica o llegar a alcanzar aspectos serios acompañados de complicaciones intra y extraesofágicas en el llamado reflujo patológico. El RGE fisiológico jamás se acompaña de detención del crecimiento, falla en la ganancia de peso o de otras complicaciones intraesofágicas como esofagitis, estenosis, etc. La regurgitación es la manifestación más común y, aun cuando ésta se acepta en forma universal como “normal”, en realidad no hay una explicación clara y convincente sobre su presencia.³⁻⁷

RGE fisiológico o normal

Es el que se presenta en forma normal en todo ser humano. La mayoría de las veces es asintomático, y otras puede cursar con regurgitación. Los valores de la determinación intraesofágica de pH por 24 horas están dentro de los límites normales de acuerdo con la clasificación que se desee usar para la misma (Vandenplas, Boyle, etc.).

RGE patológico

Como se mencionó antes, es aquel que se asocia a manifestaciones gastrointestinales, intraesofágicas o extraesofágicas, o bien generales o sistémicas. Entre estas últimas sobresalen: detención del crecimiento, falla en la ganancia de peso, alteraciones en la conducta alimentaria –rechazo, dificultad en la alimentación–, alteraciones en el patrón del sueño, irritabilidad, neumopatía crónica, alteraciones intraesofágicas –esofagitis, estenosis–, sangrado oculto o bien hematemesis, episodios de ahogamiento

(ALTE), síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS) y Sandifer. La pHmetría por 24 horas es anormal.

RGE primario

Se define como el resultado de una deficiencia o falla primaria de la motilidad gastrointestinal, que trae como consecuencia el paso involuntario de contenido gástrico al esófago. La manifestación común es regurgitación y, en los casos en que ésta es muy grave puede confundirse con vómito. Su etiología puede ser multifactorial.

Aun cuando la gran mayoría de las veces el RGE se presenta con manifestaciones típicas, también puede ocurrir en forma atípica, con ausencia de regurgitación, vómito y/o irritabilidad. La ausencia de regurgitación o vómito no descarta la posibilidad de RGE, de la misma manera en que la regurgitación por sí sola podría ser normal o “fisiológica”.

RGE secundario

Es aquel que no es producto de una alteración primaria de la motilidad gastrointestinal. La mayoría de las veces está asociado con procesos infecciosos, metabólicos –acidosis tubular renal, síndrome de Bartter, etc.–, alergia a los alimentos –alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), soya, etc.–, alteraciones neurológicas, o bien con malformaciones congénitas del tracto GI –estenosis hipertrófica del píloro, membrana antroduodenal–. Lo mismo que en el RGE primario, las manifestaciones de regurgitación, vómito u otras, están presentes y dificultan en ocasiones el diagnóstico, porque en la práctica diaria suele resultar complicado hacer una separación clara entre las opciones, y la diferenciación es muchas veces más artificial o académica que realista. Quizá la APLV sea el mejor ejemplo de lo anterior.³⁻¹⁰

A través de la determinación continua del pH intraesofágico dentro de un lapso de 24 horas (pHmetría), se sabe que el RGE ocurre hasta en diez por ciento de la población infantil no seleccionada. De este porcentaje, hasta 40-50% pueden tener cambios anormales en la pHmetría –índice de reflujo prolongado, tiempo de aclaramiento, etc.–.³⁻⁸

RGE oculto

Es aquel donde no existen manifestaciones GI, pero sí atípicas o extraintestinales. Asimismo, es aquel que se

observa en niños cuyas únicas manifestaciones pueden ser irritabilidad, disfonía, laringitis, asma, etc., o bien aquel cuyas manifestaciones iniciales mejoran con el tratamiento, pero no desaparecen.

HISTORIA NATURAL DEL RGE

Se acepta que el RGE en niños mejora con la edad. Los síntomas desaparecen hasta en 55% de los bebés hacia los diez meses de edad, en 81% de los menores a los 18 meses y en 98% de ellos para los dos años.^{7,11} En el lactante se ha asociado a un desorden en el desarrollo de la madurez de la motilidad gastrointestinal. En general, se podría decir que tiene un comportamiento transitorio dentro de su historia natural, porque mejora con el paso del tiempo.

FISIOPATOLOGÍA DEL RGE

El RGE primario es una patología de la motilidad gastrointestinal multifactorial:

1. La peristalsis esofágica.
2. El esfínter esofágico (EEI).
3. El vaciamiento gástrico.

Alteraciones de la peristalsis esofágica

En los niños se presenta una forma de deglución nocturna “seca”, a diferencia de la deglución húmeda normal (saliva). La falta de cantidades suficientes de saliva –hay que recordar el poder *buffer* de esta última– impide una adecuada peristalsis primaria y, de igual forma, la peristalsis secundaria se ve negativamente afectada por la presencia del reflujo ácido proveniente del estómago.¹²⁻¹⁵ Esto especialmente cuando existe esofagitis porque los pacientes con este problema pueden presentar ondas esofágicas de baja amplitud (< 30 mm Hg), las cuales no son propulsivas y de esta manera retardan el mecanismo de aclaramiento esofágico y contribuyen aún más a la esofagitis.¹²⁻¹⁵

Alteraciones del esfínter esofágico inferior (EEI)

El problema más frecuente es la presencia de relajaciones transitorias espontáneas e inadecuadas del EEI. En otras ocasiones, la hipotonía o hipertonía del mismo, como sucede en la hernia hiatal (HH), pueden contribuir al RGE.¹⁴⁻²⁰

Alteraciones del vaciamiento gástrico

La distensión gástrica –causada por la ingestión frecuente de comidas pequeñas– es, sin duda, el mejor estímulo para que se presente el RGE. En 50-60% de los niños con RGE existe, además, retraso en el vaciamiento gástrico; sin embargo, el papel real de este fenómeno es motivo de controversia. El tipo de alimento y la osmolaridad del mismo juegan un papel relevante en dicho vaciamiento gástrico.^{16,17,21-24}

Alteraciones anatómicas

No cabe duda de que la más importante de ellas es la hernia hiatal (HH). Es común que la presencia de HH vaya asociada con cuadros graves de RGE con esofagitis, estenosis esofágica y problemas pulmonares recurrentes (neumopatía crónica). Al encontrarse el EEI y algún segmento del estómago dentro del tórax y sometido a presión intratorácica negativa, se favorece el RGE secundario.^{12,14,15,23}

Factores genéticos

El papel que juegan éstos en el origen del RGE se basa en la presencia de esta alteración en grupos de familiares y gemelos. En fecha reciente se sugirió la posible existencia de un gene localizado en el cromosoma 13q14 que está relacionado con casos de RGE graves.^{24,25}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gastrointestinales

Regurgitación, vómito, irritabilidad, llanto o dolor retroesternal en niños mayores, disfagia, pirosis, rumiación, sialorrea, sangrado oculto, hematemesis.^{2-6,9,26}

Sistémicas

Alteraciones en la conducta alimentaria (rechazo, dificultad), alteraciones en el patrón del sueño, detención del crecimiento, desnutrición.^{2,6,9,26}

Respiratorias

Neumopatía crónica, asma bronquial de difícil control, laringoespasma, laringitis crónica, apnea, cianosis, episodios de ahogamiento y entre las raras, la enteropatía perdedora de proteínas.²⁶⁻³²

Neurológicas

Irritabilidad, espasmos, tics, trastornos del sueño, pseudoconvulsiones, pseudotortícolis y posición de Sandifer.

COMPLICACIONES

Esofágicas

Esofagitis, estenosis, esófago corto adquirido, esófago de Barret, úlcera esofágica.

Pulmonares

Neumopatía crónica (neumonía, broncoaspiración), asma bronquial.

Respiratorias altas

Laringoespasma, laringitis crónica, estenosis laríngea, disfonía crónica. Rinitis crónica, otitis media de repetición y sinusitis crónica deben ser objeto de más estudios de investigación porque es difícil establecer una asociación clara entre RGE y éstas.

Generales

1. Detención del crecimiento.
2. Desnutrición.
3. Anemia crónica ferropriva.
4. Conatos de muerte súbita, ahogamiento, apnea.
5. Muerte súbita.

REGURGITACIÓN Y CÓLICO

Son dos manifestaciones que ocurren con frecuencia en forma coincidente en niños con RGE. Esta asociación parece razonable, porque se ha visto que los padres acuden a consulta con el médico hasta en 25% de los casos de regurgitación grave y en 17% por cólico, entonces, por inferencia estadística, dicha coexistencia es posible y explicable en 4.25% de los casos.^{6,7}

ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LECHE DE VACA (APLV), RGE Y CÓLICO

La edad de presentación –primeros meses de la vida– hace que se dé una coexistencia entre RGE, APLV y cólico, difícil de aclarar en la práctica médica. Para el RGE patológico, la coexistencia esperada con APLV es de 0.03 a 0.7%, y para el fisiológico de 0.2 a 4.7%. Dife-

rentes estudios señalan una asociación entre APLV y RGE que va de 15 a 21% en niños con manifestaciones que sugieren RGE o APLV, y de 16 a 42% en aquellos en los cuales se diagnosticó antes RGE.^{9,10,31}

VACIAMIENTO GÁSTRICO Y RGE

Se ha visto que existe un retardo en el vaciamiento gástrico en 30 a 60% de los casos de RGE. Los estudios difieren de acuerdo con el alimento y la osmolaridad empleados. Se acepta que la administración frecuente de alimentos provoca distensión gástrica con aumento de la presión intragástrica y retardo en el vaciamiento, y que es posible que funcione como detonador para diferentes respuestas inmunes. Se ha informado de una disminución en el umbral gástrico para el dolor debido a la distensión en niños y adolescentes, por lo cual la ingesta de grandes cantidades de comida puede ser un factor que desencadene el dolor y el RGE.^{18,19,30,33}

RGE y *Helicobacter pylori*

En adultos, la erradicación del *H. pylori* trae como consecuencia la aparición del RGE. En niños existe una gran controversia al respecto.^{32,34}

LABORATORIO Y GABINETE

Dado que el diagnóstico del RGE es fundamentalmente clínico, se emplean diferentes estudios y procedimientos para diagnosticar este padecimiento en niños. Todos ellos son de gran utilidad, siempre y cuando se conozca la información que cada uno de ellos proporciona. La prioridad del estudio a realizar es con base en la clínica para la indicación correcta del mismo.

Determinación del pH intraesofágico durante 24 horas

Hasta ahora, esta prueba se considera como el estándar de oro. Permite la identificación de episodios de RGE en el esófago y establece la diferencia entre RGE fisiológico y patológico de acuerdo con la clasificación que se utilice para este último. El estudio siempre deberá realizarse durante 24 horas, porque el RGE, y en especial el patológico, se presenta con mayor frecuencia por la noche (40%). Lo ideal sería aplicar la prueba en todos los niños antes de la cirugía de RGE, así como en los menores con manifestaciones atípicas o irritabilidad (llanto incontrolable) sin respuesta al tratamiento.^{7,8,35}

También es de utilidad en aquellos pacientes que han recibido tratamiento con inhibidores de bomba de protones sin presentar mejoría; asimismo, está indicado en niños con manifestaciones clínicas compatibles con ERGE en los cuales la endoscopia e histología no documentan alteraciones, y en aquellos con sospecha de reflujo oculto. Por último, cuando concurren neumopatía crónica y conatos de muerte súbita.

Los niños con estenosis esofágica, HH, daño neurológico con o sin alteración de la mecánica de deglución candidatos a cirugía, no requieren de un estudio de pH-metría. Mención especial requiere aquel grupo de niños con episodios de apnea en donde estaría indicada la determinación simultánea de pH intraesofágica y el estudio poligráfico de sueño.

En el *cuadro 1* se señalan las indicaciones del estudio.

Serie esófago-gastroduodenal (SEGD)

Se acepta que, en condiciones normales, un lactante puede presentar de tres a cuatro episodios de RGE en cinco minutos de fluoroscopia, los cuales disminuyen

CUADRO 1

INDICACIONES DE LA DETERMINACIÓN DE PH INTRAESOFÁGICA DE 24 HORAS.

1. No está indicada en todo niño con regurgitación simple.
2. Apnea infantil de causa no determinada (con estudio poligráfico del sueño simultáneo).
 - a) Irritabilidad (llanto incontrolable).
 - b) Rechazo del alimento.
 - c) Asma bronquial de difícil control y neumopatía crónica.
 - d) Estridor laríngeo.
 - e) Laringoespasma de repetición.
 - f) Dolor torácico y dolor abdominal que persisten a pesar del tratamiento antirreflujo.
 - g) Detención del crecimiento no explicado por otras causas comunes.
 - h) Previo a cirugía antirreflujo.

hasta uno a dos para el año de edad, en consecuencia, la presencia de RGE no indica, necesariamente una patología. La SEG-D no hace diagnóstico diferencial entre RGE fisiológico y patológico. Es de gran utilidad para detectar RGE secundario a obstrucción, malformación congénita del tracto GI o bien HH, así como para el diagnóstico de complicaciones tales como úlceras, estenosis esofágica, etc. También da información gruesa sobre la motilidad esofágica. La fluoroscopia puede ser de utilidad en niños con RGE en el caso de menores con alteración mecánica de la deglución, en especial en aquellos con daño neurológico.^{6,36-39} Es un estudio obligado en todo niño en quien se sospeche RGE secundario, especialmente a problema obstructivo del tracto gastrointestinal.

Endoscopia

Es un procedimiento de gran utilidad para la detección de complicaciones tales como esofagitis, estenosis esofágica, hernia hiatal (en manos expertas). La existencia de una esofagitis se considera, en la gran mayoría, como secundaria a la enfermedad por reflujo. Sin embargo, se sabe que, si bien esto es cierto en un número de casos, también es verdad que la esofagitis no siempre se debe al RGE y es posible que sea producto de otros factores como alergia a los alimentos, APLV, gastroenteritis eosinofílica, etc. Como se sabe, la endoscopia permite la toma de biopsias para estudio histológico, lo cual debe hacerse en forma rutinaria. No diagnostica RGE, sino sus complicaciones.^{6,7,40,41} La endoscopia es de utilidad también para llevar a cabo dilataciones de la estenosis esofágica postoperatoria o residual.

De las clasificaciones endoscópicas para esofagitis, las más usadas en niños son las de Vandenplas y Savary Miller, no obstante, no siempre hay correlación macroscópica con los hallazgos histopatológicos, por lo que siempre deberán tomarse biopsias de la zona afectada y de la zona normal.⁴⁴

Histología

La presencia de hiperplasia de la membrana basal, elongación de las papilas e infiltrado inflamatorio intraepitelial, o de la *lamina propria*, son criterios útiles para el diagnóstico histológico de esofagitis. Asimismo, permite el diagnóstico de esófago de Barrett.

Aunque en un principio se relacionó de manera estrecha la presencia de eosinófilos intraepiteliales con RGE, en la actualidad dicha relación se toma con reserva. En

estos casos, siempre deberá hacerse una determinación cuantitativa de eosinófilos intraepiteliales. La presencia de menos de 15 de estas células por campo apoya la posibilidad de obtener un buen resultado en el tratamiento para RGE, con base en un valor predictivo mayor de 85%. Los valores mayores de 20 de estas células por campo apoyan la posibilidad de esofagitis eosinofílica primaria, alergia a los alimentos, etc. Sin embargo, también es cierto que una cantidad de entre cinco y 20 eosinófilos por campo dificultan una buena interpretación y el caso queda en un grupo por demás ambiguo.^{7,45}

Manometría esofágica

Es posible que, en pediatría, éste sea más un procedimiento de investigación. Sin embargo, no hay que olvidar que es de gran utilidad en caso de acalasia del EEI, porque es el medio ideal para el diagnóstico. Asimismo, puede ser muy útil en RGE asociado a colagenopatías. Quizá lo ideal sería que se hiciera esta prueba en todo niño, previa a la cirugía correctiva del RGE, porque, como se sabe, permite conocer la localización precisa del EEI y su presión, así como la presencia o ausencia de ondas terciarias, o la ausencia de ondas propulsivas primarias.⁴⁶ De igual manera, es útil en casos de disfagia crónica en los cuales se haya descartado estenosis. Es realmente útil en aquellos niños con trastornos motores del esófago, porque en éstos la cirugía anti-reflujo estaría contraindicada porque la obstrucción que genera el procedimiento antirreflujo ocasiona mayor molestia que alivio. Sin duda, la principal indicación de la manometría esofágica es la sospecha de acalasia para el diagnóstico confirmativo.

Medicina nuclear

Este tipo de estudio es de utilidad para el diagnóstico del vaciamiento gástrico. Sin embargo, no debemos olvidar que es costoso y que requiere de personal especializado. Con esta técnica se ha documentado retardo en el vaciamiento gástrico en 30 a 60% de los niños con RGE. Hay controversia sobre la verdadera utilidad de este método para el diagnóstico de broncoaspiración en niños con RGE. No obstante, para el paciente que se someterá a cirugía para mejorar el vaciamiento gástrico, y para el cirujano a cargo del procedimiento quirúrgico, es importante conocer el tiempo de dicho vaciamiento para definir el procedimiento quirúrgico.^{20,21,31,47,48}

Ultrasonido

De acuerdo con algunos autores, puede ser útil para conocer el vaciamiento gástrico en niños menores de seis meses con ingesta exclusiva de leche. Por su simplicidad y bajo riesgo, pudiera ser mejor en este grupo etario que la gammagrafía, impedanciometría o la prueba de lactosa espirada. No hay un gran consenso en cuanto a la utilidad real del estudio de vaciamiento gástrico.^{49,50}

Broncoscopia

Puede ser necesaria en niños con neumopatía crónica, asma de difícil control, con la finalidad de efectuar aspirado bronquial para búsqueda de lipófagos y determinar de esta forma el índice de lipófagos. La sola presencia de lipófagos no es igual a broncoaspiración.

DIAGNÓSTICO

Como ya se ha dicho, el diagnóstico del RGE es clínico, y ante la sospecha debe manejarse como tal. Sin embargo, si:

1. Se desea comprobar la presencia de RGE y determinar si éste es fisiológico o patológico, el estudio indicado es la pHmetría de 24 horas.
2. Se requiere determinar si es primario o secundario, porque existe duda de un proceso obstructivo o de malformación del tracto GI, deberá solicitarse una SEG D.
3. Se sospecha fuertemente la posibilidad de esofagitis o estenosis esofágica, puede recurrirse a la endoscopia con tomas de biopsia. La SEG D es también de utilidad en caso de una estenosis esofágica y HH.
4. Se requiere conocer el vaciamiento gástrico, sin duda el mejor estudio es el de medicina nuclear. Puede usarse también el ultrasonido.^{4,6,7}
5. No olvidar que el retraso en el vaciamiento gástrico puede ser causa de falla terapéutica.

Diagnóstico diferencial

Deberá hacerse en caso de:^{4,6,7}

1. Falla en la técnica de alimentación (horario, frecuencia, cantidad, osmolaridad, inclinación de biberón en el momento de la ingesta, técnica de extracción del aire deglutido, etc).
2. Intolerancia a la lactosa.

3. Malformaciones congénitas del tracto GI.
4. Estenosis hipertrófica del píloro.
5. Alergia a los alimentos: proteína de la leche de vaca, soya, huevo, etc.
6. Enfermedades infecciosas (encefalitis, infección vías urinarias, parasitosis, etc.).
7. Enfermedades metabólicas (principalmente acidosis tubular renal).
8. Tumores intracraneos.
9. Síndrome de vómito cíclico.

TRATAMIENTO

Objetivos

1. Modificar y/o mejorar los factores que condicionan al RGE.
2. Mantener un estado nutricional óptimo.
3. Evitar complicaciones (esofagitis, estenosis, etc.).
4. Disminuir la ansiedad familiar.

Lo anterior se logra con:

- a) Una correcta posición, explicación de la técnica de alimentación y reafirmación de tranquilidad y seguridad de los padres en relación con el manejo del niño.^{4,6} La posición de decúbito ventral no se recomienda en menores de 12 meses, porque el síndrome de muerte súbita es más frecuente que en decúbito supino. Sólo se usará en niños despiertos con supervisión de los padres.
- b) Espesando la dieta mediante la adición de cereal de arroz a la fórmula en concentración no mayor de cinco a diez por ciento, o bien por el uso de fórmulas comerciales adicionadas previamente con almidón de maíz precocido o arroz pregelatinizado. Las fórmulas espesadas, ya sea en forma práctica o comercial, deben considerarse como antirregurgitación (no desaparece totalmente el RGE), por lo cual deben utilizarse más como apoyo nutricional y para disminuir la frecuencia de la regurgitación.^{4,6,51-55} Las fórmulas comerciales ofrecen la ventaja de la preparación uniforme del contenido, así como el aporte calórico de acuerdo con las necesidades del niño. En 1992 la Comisión de Países de la Comunidad Europea estableció que la adición de éstos no debe ser mayor de 2 g/100 mL. La fórmula a base de arroz contiene 2.3 g/100 mL de este hidrato de carbono en tanto que la de maíz 1.8 g/100 mL. El almidón de arroz tiene 93% de amilopectina y 7% de amilosa, lo

que podría implicar un menor grado de digestibilidad en tanto que la de maíz contiene 73% de amilopectina.⁴

c) Mediante tratamiento medicamentoso con: antiácidos como hidróxido de aluminio y magnesio; antagonistas H₂ como ranitidina; inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, o proquinéticos gastrointestinales como cisaprida, metoclopramida, domperidona.

- **Antiácidos:** Alcalinizan o neutralizan la acidez gástrica. Al disminuir la esofagitis, mejora la presión del EEI, así como la depuración de ácido del esófago.
- **Ranitidina:** 6 a 10 mg/kg/día divididos en dos dosis.⁵⁶⁻⁵⁹ Es un inhibidor competitivo reversible de la acción de la histamina, que actúa bloqueando los receptores H₂ incluyendo aquellos que se encuentran en el estómago. No tiene efecto sobre los canales de calcio ni es un anticolinérgico. Está indicado en casos de reflujo patológico con o sin esofagitis.
- **Omeprazol:** 1 a 3 mg/kg/día en una dosis.⁶⁰⁻⁶⁴ Disminuye la secreción de ácido por medio de la inhibición de la bomba Na⁺-K⁺ ATPasa, situada en la membrana apical de la célula parietal. Asimismo, inhibe –en forma secundaria– la acción de la gastrina, de la histamina y de los agentes muscarínicos (acetilcolina). Para su actividad se requiere de un pH ácido con mayor efectividad al estímulo del alimento. Su efecto máximo se obtiene al ser administrado media hora antes del desayuno, para que los niveles plasmáticos máximos coincidan con la alimentación. Está indicado en reflujo patológico con o sin esofagitis. No es recomendable el machacamiento del producto en su presentación de cápsulas o tabletas.
- **Cisaprida:** 0.2 mg/kg/dosis (tres dosis). Es una benzamida sin efecto antidopaminérgico ni colinérgico. Es un agente agonista serotoninérgico que facilita la liberación de acetilcolina en la sinapsis de los plexos mientéricos, ejerciendo un efecto de excitación del tracto GI. Aumenta el tono del EEI y la amplitud de las contracciones esofágicas, e incrementa las contracciones y la coordinación antropilóricas. Por otra parte, disminuye la exposición al ácido y mejora el aclaramiento esofágico, el índice de reflujo, la duración de los episodios de éste y los números de reflujo mayores a cinco minutos.

No deberá usarse en pacientes con cardiopatía congénita, QT congénito prolongado, desequilibrio ácido-base, electrolítico, diarrea, convulsiones (puede atravesar la barrera hematoencefálica), historia de SIDS o episodios de ALTE.⁶⁵⁻⁶⁸ No deberá utilizarse simultáneamente con macrólidos (claritromicina, eritromicina) antirretrovirales, ketoconazol y derivados, y jugo de toronja, porque inhiben la vía metabólica del citocromo p-450. Debe utilizarse con precaución en niños prematuros de bajo peso.

Otros medicamentos que se han utilizado son:

- **Metoclopramida:** 0.2 mg/kg/dosis (tres dosis). Es un agente colinérgico que estimula a los receptores antagonistas de dopamina. Libera acetilcolina de las neuronas colinérgicas. Dado que es un estimulante colinérgico, no tiene efecto sobre la secreción gástrica ni en los niveles séricos de gastrina. Aumenta la amplitud y la duración de contracciones del cuerpo del esófago y del tono del esfínter esofágico inferior. También aumenta las contracciones del antro y relaja el píloro y el bulbo duodenal. Estos efectos ayudan a coordinar la actividad muscular gástrica, pilórica y duodenal. No se recomienda su uso en menores de un año por los efectos extrapiramidales.^{69,70} No debe usarse en menores de un año de edad.
- **Domperidona:** 0.2 mg/kg/dosis (tres dosis). Es un benzimidazole –antagonista de receptores de dopamina. No tiene actividad colinérgica. Aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y mejora el vaciamiento gástrico, pues estimula la motilidad antropilórica. Se ha observado disminución de los eventos de reflujo posprandiales. Se han reportado efectos extrapiramidales similares a los de metoclopramida en menores de un año.⁷¹ No debe usarse en menores de un año.
- **Eritromicina:** 3 a 5 mg/kg/dosis (tres dosis). Es un macrólido que actúa en los receptores de motilina. Acelera el vaciamiento gástrico y mejora la coordinación antropilórica. Aumenta el tono del EEI y mejora la velocidad de las contracciones esofágicas. No existen estudios convincentes.⁷²
- **Sucralfato:** Complejo formado por octasulfato de sacarosa e hidróxido de polialuminio, estimula la formación de prostaglandinas en la mucosa gástrica creando así una acción citoprotectora. De utilidad en el reflujo alcalino duodenogástrico.

d) Por medio de cirugía, que está indicada para:

- Estenosis esofágica.
- Hernia hiatal corroborada por SEG D y no sólo por endoscopia.
- Episodios de ahogamiento por RGE bien documentados.
- Daño neurológico con RGE grave con o sin alteración mecánica de la deglución.
- Fracaso del tratamiento bien documentado.

Idealmente, todo niño candidato a cirugía debe contar al menos con una:

- a) Determinación de pH intraesofágica por 24 horas.
- b) SEG D.
- c) Endoscopia con estudio histológico.
- d) Gammagrama para vaciamiento gástrico.

Lo anterior evita la intervención en niños con RGE fisiológico, y da la plena seguridad de que no es un RGE secundario a un problema obstructivo o alérgico y, por último, permite determinar si existe complicación alguna como esofagitis, estenosis, etc.

Cirugía en niños con RGE y daño neurológico

Lo ideal es que todo niño con daño neurológico sea estudiado con pHmetría de 24 horas, SEG D con mecánica de la deglución, vaciamiento gástrico y manometría esofágica. Las pruebas de pHmetría y vaciamiento gástrico deben hacerse en las etapas basal y de control postoperatorio.

FALLA DEL TRATAMIENTO

Se puede definir como falla del tratamiento a la falta de respuesta al tratamiento médico en un periodo de tres meses o el desarrollo de complicaciones serias de reflujo bajo máximo tratamiento médico.

Se considerará cuando no exista duda del diagnóstico de RGE patológico primario ni del diferencial. Sin embargo, en general no hay falla al tratamiento cuando existe seguridad del diagnóstico (son más comunes los errores en el diagnóstico que en el tratamiento). Deberá documentarse la falla del tratamiento médico a través de pHmetría previa y de control cuando se demuestra persistencia importante del RGE y de síntomas y/o complicaciones como estenosis, etc. El tiempo del tratamiento médico se consensua que sea evaluado en un periodo de

tres a seis meses, pero dependerá de la evolución clínica del paciente, al buscar indicadores de riesgo (disfagia, sangrado gastrointestinal, vómito persistente, irritabilidad), es decir, si en tres meses mejora, pero aún no está libre de todos los síntomas, no será necesaria la cirugía. Pero si se tiene un paciente con reflujo que está respondiendo al tratamiento médico razonablemente bien, pero durante éste desarrolla complicaciones importantes como neumonía grave, esofagitis grave o estenosis, etc., deberá considerarse la cirugía. Quizás la excepción sean aquellos niños con crisis de cianosis y/o apnea bien relacionadas con RGE. En estos casos deberá esperarse una respuesta inmediata al tratamiento médico que no vaya más allá de los ocho días, siempre y cuando no exista riesgo para la vida del niño.

El tiempo de tratamiento no será de importancia mientras que el paciente presente mejoría clínica.

Si el diagnóstico es clínico, el análisis del éxito en el tratamiento necesariamente es clínico. Si el paciente no tiene factores de riesgo, será sometido a tratamiento médico.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico son: complicaciones secundarias a reflujo gastroesofágico, que implican alteraciones anatómicas como estenosis, esofagitis crónica, pacientes neurológicos que no pueden ser alimentados por vía oral, malformaciones, anillos esofágicos, atresias, hernia hiatal, etc., cianosis, episodios de casi-ahogamiento y apnea con pHmetría positiva deberán ser llevados a cirugía porque éstos ponen en peligro la vida del paciente. Los pacientes neurológicos serán tratados con gastrostomía, pero si en ellos se demuestra que presentan reflujo grave deberá realizarse una funduplicatura.

TIPOS DE CIRUGÍA

La funduplicatura de Nissen parecería la mejor opción, aunque otros procedimientos tipo Toupet, Thal, Nissen modificado, etc., pueden usarse. No obstante, en la actualidad el abordaje preferido es el laparoscópico por sus ventajas sobre la cirugía tradicional. La indicación de piloroplastia es variable, aun cuando parecería estar indicada en aquellos casos con retraso importante en el vaciamiento gástrico. Sin embargo, el tipo de procedimiento antirreflujo se debe adecuar al paciente, y cuando exista alteración de la motilidad esofágica no deberá realizarse funduplicatura completa de 360 grados como la de Nissen, *floppy* Nissen, Nissen-Rosetti, etc., porque este tipo de cirugías obstruyen el tránsito esofágico.

El éxito de una funduplicación valorada por la desaparición de síntomas por RGE es variable, y va de 57 hasta 92%. Parecería que su eficacia disminuye con el tiempo debido a que, con el crecimiento corporal, se modifican los tejidos y el ajuste de la misma.

La mortalidad va de cero a 47%.

Se ha reportado una morbilidad asociada de cero a 4.7%. Las complicaciones más comunes son: ruptura de la sutura (0.9 a trece por ciento), obstrucción intestino delgado (1.3 a once por ciento), síndrome de aerofagia (*gas bloat*) (1.9 a ocho por ciento), infección (1.2 a nueve por ciento), atelectasia o neumonía (4.3 a trece por ciento), perforación (dos a 4.3%), estenosis esofágica persistente (1.4 a nueve por ciento), y obstrucción esofágica (1.4 a nueve por ciento). Otras con cifras poco claras, incluyen síndrome de Dumping, hernia paraesofágica, incisional y gastroparesia.⁷³⁻⁷⁶

Los resultados de laparoscopia en niños son similares a los de la técnica tradicional.⁷⁵⁻⁷⁷

FASES DEL TRATAMIENTO DEL RGE EN NIÑOS

1. Corrección técnica de la alimentación, brindar tranquilidad y seguridad a los padres y espesamiento de la fórmula más un medicamento (cisaprida, ranitidina u omeprazol).
2. Cuando exista persistencia de manifestaciones ante un diagnóstico claro de RGE primario: manejo nutricional más el empleo de dos medicamentos (cisaprida más ranitidina o un inhibidor de la bomba de protones). El diagnóstico diferencial deberá ser contundente.
3. Cirugía en caso de que esté indicada.

REFERENCIAS

1. Faubion W, Zein N. Gastroesophageal reflux in infants and children. *Mayo Clinic Proc* 1998; 73:166-73.
2. Taminiou JA. Gastroesophageal reflux in children. *Scan J Gastroenterol* 1997 (Suppl.); 223: 18-20.
3. Orenstein SR, Shalaby TM, Cohn J. Reflux symptoms in 100 normal infants: diagnostic validity of the infant gastroesophageal reflux questionnaire. *Clin Pediatr* 1996; 35: 607-14.
4. Vandenplas Y, Belli D, Benhamou P, Cadranet S, et al. Current concepts and issues in the management of regurgitation in infants: A reappraisal, management guidelines from a working party. *Acta Pediatr* 1996; 85: 531-4.
5. Glassman M, George D, Grill B. Gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterol Clin Am* 1995; 24: 71-97.
6. Vandenplas Y, Hegar B. Diagnosis and treatment of gastro-esophageal reflux disease in infants and children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(6): 593-603.
7. Vandenplas Y, Salvatore S, Hauser B. Symptoms, diagnosis and management of colicky infants with regurgitation. *Inter Sem in Semin Ped Gastroenterol Nutr* 2002; 11(1): 1-7.
8. Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH-monitoring in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1991; 88(4): 834-40.
9. Cavataio F, Iacono G, Montalto G, et al. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-esophageal reflux secondary to cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child* 1996; 75: 51-6.
10. Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30: 536-44.
11. Carre IJ. Historical review of the clinical consequences of hiatal hernia and gastroesophageal reflux. Report of the seventy sixth Ross Conference of Pediatric Research. Columbus, Oh, USA: Ross Laboratories; 1979, p. 1-2.
12. Altoki K, Skinner PB. Pathophysiology of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 1989; 86: 685-9.
13. Sondheimer JM. Clearance of spontaneous gastroesophageal reflux in awake and sleeping infants. *Gastroenterology* 1989; 97: 821-6.
14. Werlin SL, Doods WJ, Hogan WJ, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1980; 97: 244-9.
15. Kawara H, Dent J, Davidson G. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children. *Gastroenterology* 1997; 113: 339-408.
16. Herbst J, Book L, Johnson DG, Jolley S. The lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux in children. *J Clin Gastroenterol* 1979; 1: 119-23.
17. Mittal RK, Holloway R, Penapini R, Blackshaw L, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterol* 1995; 109: 601-10.
18. Boix-Ochoa J, Canals. Maturation of the lower esophagus. *J Pediatr Surg* 1976; 11: 749-54.
19. Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 86-92.
20. Holloway R, Wyman J, Dent J. Failure of transient lower esophageal sphincter relaxation in response to gastric distention in patients with achalasia: evidence for neural mediation of transient lower sphincter relaxation. *Gut* 1989; 30: 762-7.
21. Holloway R, Rhongo M, Berger K, McCallum R. Gastric distention: A mechanism for postprandial gastroesophageal reflux. *Gastroenterol* 1985; 89: 779-84.
22. Cucchiara S, De Vizia B, Minella R, et al. Intra-gastric volume and osmolality affect mechanism of gastroesophageal reflux in children with GOR disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: A 468.
23. Mittal RK, Ballaban D. The esophagogastric junction. *N Engl J Med* 1997; 336: 924-32.
24. Iacono G, Carroccio A, Montalto G, Cavataio F, Balsamo V. Gastroesophageal reflux; clinical presentation in two pairs of twins. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 460-2.
25. Huf Z, Preston RA, Post JC, White GJ, et al. Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA* 2000; 284(3): 325-34.
26. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: A pediatric practice-based survey. Pediatric Practice Research Group. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 150-4.
27. Vandenplas Y. Asthma and gastroesophageal reflux. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 89-99.
28. Malfroot A, Vandenplas Y, Verlinden M, et al. Gastroesophageal reflux and unexplained chronic respiratory disease in infants and children. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 208-13.
29. Knight RE, Wells JR, Parrish. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestation of gastroesophageal reflux. *Laryngoscope* 2000; 110(9): 1462-6.
30. Carr MM, Nguyen A, Nagy M, Poje C, Pizzuto M, Brodsky L. Clinical presentation as a guide to the identification of GERD in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000; 54(1): 27-32.
31. Gorrotxategi P, Reguilón MJ, Arena J, et al. Gastroesophageal reflux in association with the Sandifer syndrome. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5: 203-5.

32. Herbest JJ, Johnson DG, Oliveros MA. Gastroesophageal reflux with protein-loss in enteropathy and finger cubbing. *Am J Dis Chil* 1976; 130: 1256-8.
33. Di Lorenzo C, Piepsz A, Ham H, et al. Gastric emptying with gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1987; 62: 449-53.
34. Iacono G, Carroccio A, Cavatio F, et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 822-7.
35. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*; impact of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(6): 729-35.
36. Fallone CA, Barkun AN, Friedman G, Mayrand S, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95(4): 914-20.
37. Colleti R, Christie D, Orenstein S. Indications for pediatric esophageal pH monitoring. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1995; 21: 253-62.
38. Thompson JK, Koehler RE, Richter JE. Detection of gastroesophageal reflux: value of barium studies compared with 24-hr pH monitoring. *ARJ Am J Roenterol* 1994; 162: 621-6.
39. Chen MY, Ott DJ, Sinclair JW, Wu WC, et al. Gastroesophageal reflux disease: correlation of esophageal pH testing and radiographic findings. *Radiology* 2002; 185: 483-6.
40. Lundquist A, Olsson R, Ekberg O. Clinical and radiologic evaluation reveals high prevalence of abnormalities in young adults with dysphagia. *Dysphagia* 1998; 13: 202-7.
41. Madsen E, Akglaede K, Jacobsen NO, Funch-Jensen P, Thommesen P. Gastroesophageal reflux demonstrated by radiography. A supplement to 24-hr pH monitoring. *Acta Radiol* 2001; 42(5): 521-5.
42. Davies AEM, Sandhu BK. Diagnosis and treatment of gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1995; 73: 82-6.
43. García JL, Tovar S, Ramírez-Mayans JA. Endoscopia como toma de biopsia esofágica en niños con enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Ped Mex* 1992; 13: 186-3.
44. Biller JA, Winter HS, Grand RJ, et al. Are endoscopic changes predictive of histologic esophagitis in children? *J Pediatr* 1983; 103: 215-18.
45. Black DD, Haggitt RC, Orenstein ST. Esophagitis in infants morphometric histological diagnosis and correlation with measures of gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1990; 98: 1408-14.
46. Enter A, Ament M. Value of esophageal manometric studies in gastroesophageal reflux of infancy. *Pediatric* 1977; 58: 58-66.
47. Di Lorenzo C, Piepsz A, Ham H, et al. Gastric emptying with gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 1987; 124: 933-6.
48. Fawcett HD, Hayden CK, Adams JC, et al. How useful is gastroesophageal reflux scintigraphy in suspected childhood aspiration? *Pediatr Radiol* 1988; 18: 311-3.
49. Livoti G, Tulone V, Bruno R, Catalitti F, et al. Ultrasonography and gastric emptying evaluation in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 397-99.
50. Halkiewicz F, Cancer J, Karczewska K, Rusek-Zychman M. Ultrasound picture of gastroesophageal junction in children with reflux disease. *Med Sci Monit* 2000; 6(1): 96-9.
51. Vandenplas Y, Sacre L. Milk-thickening agents as a treatment for gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr* 1987; 26: 66-8.
52. Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Castels A, et al. A clinical trial with an "antiregurgitation" formula. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 419-23.
53. Vandenplas Y, Lifschitz JZ, Orenstein S, Lifschitz CH, Shepperd RW, et al. Nutritional management of regurgitation in infants. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 308-16.
54. Commission of the European Communities, Scientific Committee for Food: Opinion on certain additives for use in infant formula, follow up on formula and weaning foods. 1992: (opinion expressed December 11, 1992).
55. Vandenplas Y, Belli D, Cadranet S, Cucchiara S, et al. Dietary treatment for regurgitation recommendations on a working party. *Acta Pediatr* 1998; 87: 462-8.
56. Mallet E, Moutered O, Dubois F, et al. Use of ranitidine in young infants with gastro-oesophageal reflux. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 641-2.
57. Kelly DA. Do H2 receptor antagonists have a therapeutic role in childhood? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 270-6.
58. Minella R, Basile P, Staiano A, et al. Ranitidine treatment in pediatrics. *Med Univ*, 1989; 2: 1-5.
59. Stuphen JL, Dillard VL. Effect of ranitidine on twenty-four hour gastric acidity in infants. *J Pediatr* 1989; 114: 472-4.
60. Gunasekaran TS, Hassall EG. Efficacy and safety of omeprazole for severe gastroesophageal reflux in children. *J Pediatr* 1993; 123: 148-54.
61. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
62. Hassall E, Israel DM, Shepherd, et al. Omeprazole for chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of dose requirements for healing. *Gastroenterology* 1997; 112: A143.
63. Anderson T, Hasall E, Lundborg P. Pharmacokinetics of orally administered Omeprazole in children. *Gastroenterology* 2000; 118(Suppl.2): A13.
64. Giacomo CD, Bawa P, Franceschi M, Luinetti O, Fiocca R. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children. *J Pediatr* 1993; 123: 148-54.
65. Cucchiara S, Staiano A, Boccieri A, et al. Effects of cisapride on parameters of oesophageal motility and on the prolonged intraoesophageal pH test in infants with gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1990; 31: 21-5.
66. Vandenplas Y, de Roy C, Scare L. Cisapride decreases prolonged episodes of reflux in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12: 44-7.
67. Saye ZN, Forget PP, Geubelle F. Effect of cisapride on gastroesophageal reflux in children with chronic broncopulmonary disease: double-blind cross-over pH monitoring study. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3: 8-12.
68. Scott RB, Ferreira C, Smith L, et al. Cisapride in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 499-506.
69. Machida HM, Forbes DA, Gall DG, et al. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr* 1988; 112: 483-7.
70. Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, et al. Tardive dyskinesia associated with the use of metoclopramide in child. *J Pediatr* 1992; 121: 983-5.
71. Bines JE, Quinlan JE, Treves S, et al. Efficacy of domperidone in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 14: 400-5.
72. Cueey JI, Lander TD, Stringer MD. Erythromycin as a prokinetic agent in infants and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(5): 595-600.
73. Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL. Pediatric GE reflux clinical practice guidelines. NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(Suppl. 2): 500-23.
74. Samuk I, Afriat R, Horne T, et al. Dumping syndrome following Nissen fundoplication, diagnosis and treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 235-40.
75. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, et al. Reoperation after Nissen fundoplication in children with gastroesophageal reflux: experience with 130 patients. *Ann Surg* 1997; 226: 315-21, discussion 321-3.
76. Tovar JA, Olivares P, Diaz M, et al. Functional results of laparoscopic fundoplication in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26: 429-31.
77. Rothenberg SS. Experience with 220 consecutive laparoscopic Nissen funduplications in infants and children. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 274-8.