

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de reflujo gastroesofágico en pediatría

Recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in childhood

Grupo de Trabajo de Reflujo Gastroesofágico del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica

RESUMEN

El reflujo gastroesofágico es una situación frecuente en el primer año de vida. En ausencia de signos y síntomas de alarma, se lo considera fisiológico. No requiere estudios y puede ser abordado por el pediatra con medidas no farmacológicas. La enfermedad por reflujo (definida por síntomas molestos o complicaciones) debe ser manejada por el gastroenterólogo. Los exámenes complementarios tienen indicaciones precisas y el tratamiento incluye medidas no farmacológicas, farmacológicas y quirúrgicas (si fuera necesario).

Nuestro objetivo es describir los diferentes métodos diagnósticos, sus indicaciones y limitaciones, así como los recursos terapéuticos disponibles, incluidas las indicaciones y los efectos adversos.

Palabras clave: reflujo gastroesofágico, endoscopia, monitoreo del pH esofágico, inhibidores de la bomba de protones, funduplicatura.

ABSTRACT

Gastro esophageal reflux is a frequent condition in infants. In the absence of warning symptoms and signs, it is considered physiologic. No exam is required and a non-pharmacologic approach can be instituted by pediatricians. Gastro esophageal reflux disease is characterized by troublesome symptoms or complications and should be managed by a pediatric gastroenterologist. Diagnostic tests have accurate indications and treatment includes pharmacologic and non-pharmacologic measures as well as surgery.

Our objective is to describe the different diagnostic methods, their indications and limitations as well as the therapeutic resources available, including indications and adverse effects.

Key words: gastroesophageal reflux, endoscopy, esophageal pH monitoring, proton pump inhibitor, fundoplication.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S222>

Cómo citar: Grupo de Trabajo de Reflujo Gastroesofágico del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de reflujo gastroesofágico en pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(6):S222-S235.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) son motivos frecuentes de consulta para el pediatra y el gastroenterólogo. Mientras que el primero representa una situación fisiológica, la segunda puede causar considerable morbilidad. Los numerosos estudios realizados sobre el tema justifican una actualización periódica de las guías de diagnóstico y tratamiento.

En 2018, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN, por su sigla en inglés) y la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (NASPGHAN, por su sigla en inglés) dieron a conocer las nuevas recomendaciones sobre el reflujo gastroesofágico en pediatría con el objetivo de brindar ayuda al

Correspondencia:

Dra. Laura Benedetti:
laubenedetti@gmail.com

Dra. Judith Cohen

Sabban:
jusabban72@gmail.com

Dra. Ana Rocca:
anmarocca@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 29-6-2021

Aceptado: 5-8-2021

Coordinación: Dra. Laura Benedetti, Dra. Judith Cohen Sabban, Dra. Ana Rocca.

Grupo de trabajo: Dra. Gabriela Escudero, Dra. Analía Diéguez,
Dra. Analía Gallardo, Dra. Hilda Lande, Dra. Eliana Keller, Dra. Balbina López,
Dra. Marina Orsi, Dra. Paula Roitman, Dra. Patricia Vallejos, Dra. Gladys Villarroel,
Dra. Renata Weinschelbaum y Dra. Cecilia Zubiri.

gastroenterólogo pediatra y al pediatra sin acceso fácil al especialista para el diagnóstico y manejo del RGE y de la ERGE en lactantes y niños.

Los autores resaltaron que la intención fue dar pautas generales que no reemplazan de ningún modo el juicio clínico, tampoco se pretendió elaborar protocolos que necesariamente fueran aplicables a todos los pacientes. Realizaron una revisión sistemática de la literatura desde octubre de 2008 hasta junio de 2015, además de la guía de 2009 de NASPGHAN/ESPGHAN y de la guía NICE (National Institute for Health and Care Excellence) de 2015. Elaboraron ocho preguntas sobre diagnóstico, terapéutica y pronóstico, y dos algoritmos: uno para menores de un año y otro para mayores de esa edad. No incluyeron el tratamiento de las complicaciones de la ERGE, la metodología diagnóstica y terapéutica de los síntomas extraesofágicos, así como tampoco el manejo de ciertos grupos especiales de pacientes.¹

Mediante esta publicación, los integrantes del Grupo de Trabajo sobre Reflujo Gastroesofágico del Comité Nacional de Gastroenterología Pediátrica resumimos los principales temas abordados en la guía NASPGHAN/ESPGHAN 2018. Asimismo, incluimos publicaciones posteriores a su aparición que consideramos relevantes. Por último, en algunas situaciones hicimos consideraciones con respecto a modalidades terapéuticas utilizadas en nuestro medio.

Nuestro objetivo es describir los distintos métodos diagnósticos, sus indicaciones y limitaciones, como así también los recursos

terapéuticos con que contamos, señalando indicaciones y efectos adversos. Finalmente, destacamos las situaciones que pueden ser manejadas exclusivamente por el pediatra y aquellas en las que se recomienda el manejo conjunto con el especialista.

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PEDIATRÍA

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el pasaje involuntario del contenido del estómago hacia el esófago con o sin regurgitación o vómitos. Representa un fenómeno fisiológico, que ocurre muchas veces al día, tanto en adultos como en niños. Por el contrario, la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se produce cuando el contenido gástrico refluído causa síntomas molestos y/o complicaciones.

En la práctica resulta difícil diferenciar RGE de ERGE. Los síntomas de esta entidad son inespecíficos y varían según la edad. Llanto excesivo, irritabilidad, arqueo y regurgitación pueden presentarse en lactantes con y sin reflujo. No existe una herramienta que sea el patrón oro para hacer diagnóstico de ERGE en lactantes.

Se define enfermedad por reflujo gastroesofágico refractario a aquella que no responde al tratamiento óptimo luego de 8 semanas. Se considera tratamiento óptimo al máximo tratamiento farmacológico y no farmacológico disponible en el área de práctica del especialista.

TABLA 1. Síntomas y signos que pueden asociarse a reflujo gastroesofágico en niños de 0 a 18 años

Síntomas	Signos
Generales	Generales
Irritabilidad y/o incomodidad	Erosión dental
Falla de medro	Anemia
Rechazo al alimento	
Síndrome de Sandifer	
Gastrointestinales	Gastrointestinales
Regurgitaciones frecuentes con o sin vómito en niños mayores	Esofagitis
Pirosis y/o dolor de pecho	Estenosis esofágica
Epigastralgia	Esófago de Barret
Hematemesis	
Disfagia y/u odinofagia	
Respiratorios y digestivos	Respiratorios y digestivos
Sibilancias	Apneas
Estridor	Asma
Tos	Neumonía recurrente asociada a aspiración
Disfonía y/o ronquera	Otitis media recurrente

SIGNOS DE ALARMA

Para distinguir entre el reflujo gastroesofágico fisiológico y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, es importante realizar una exhaustiva historia clínica y un adecuado examen físico del paciente.

Tanto los lactantes como los niños pueden presentar gran variabilidad de síntomas cuya relación con el reflujo no siempre resulta clara. Esto puede llevar a un sobrediagnóstico o a un subdiagnóstico, y a tratamientos innecesarios (*Tablas 1 a 3*).

Es importante evaluar los signos y síntomas de alarma para poder descartar complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y/o diagnosticar otras enfermedades que se

manifiesten con regurgitación y/o vómitos (*Tabla 1*).¹⁻⁴

En consecuencia, se realizó una revisión crítica de la evidencia científica publicada en los últimos años para establecer las manifestaciones clínicas y las características, incluidas manifestaciones gastrointestinales y sistémicas, que se consideran signos de alarma y podrían sugerir la existencia de otros trastornos además de RGE (*Tabla 2*).^{5,6}

DIAGNÓSTICO EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO CON VÓMITOS Y REGURGITACIONES FRECUENTES

En el lactante con regurgitaciones frecuentes, el examen físico y la historia clínica suelen ser suficientes para establecer el diagnóstico

TABLA 2. Síntomas y signos de alarma que pueden sugerir otras enfermedades, no reflujo gastroesofágico

Síntomas y signos	Observaciones
Generales	
Pérdida de peso	Sugiere variedad de enfermedades, incluidas infecciones sistémicas.
Letargo	
Fiebre	
Excesiva irritabilidad/dolor	
Disuria	Puede sugerir infección urinaria, especialmente en lactantes y niños.
Aparición de regurgitaciones y/o vómitos en > 6 meses de edad o persistencia y/o incremento en > 12-18 meses de edad	El inicio tardío así como la persistencia o el incremento de los síntomas pueden sugerir un diagnóstico diferente a reflujo gastroesofágico.
Neurológicos	
Fontanela abombada y/o rápido incremento de la circunferencia craneal	Puede sugerir aumento de presión intracraneal debido a meningitis, tumor cerebral o hidrocefalia.
Convulsiones	
Macro/microcefalia	
Gastrointestinales	
Persistencia de fuertes vómitos	Puede sugerir hipertrofia pilórica (lactantes hasta 2 meses de edad).
Vómitos nocturnos	Puede sugerir aumento de la presión intracraneal.
Vómitos biliosos	Se considera como síntoma de obstrucción intestinal. Las posibles causas incluyen enfermedad de Hirschsprung, atresia intestinal, vólvulo de intestino medio e intususcepción.
Hematemesis	Sugiere sangrado potencial de esófago, estómago y/o duodeno, posiblemente asociado a ERGE, enfermedad ulcero-péptica, síndrome de Mallory Weiss o esofagitis por reflujo.
Diarrea crónica	Puede sugerir gastroenteropatía inducida por proteína de alimentos (puede estar asociada a vómitos).
Sangrado rectal	Puede deberse a diferentes causas: gastroenteritis bacterianas, enfermedad inflamatoria intestinal, así como a cirugías de urgencia y gastroenteropatías inducidas por proteínas de alimentos (proctocolitis).
Distensión abdominal	Puede indicar obstrucción intestinal, dismotilidad o anomalías anatómicas.

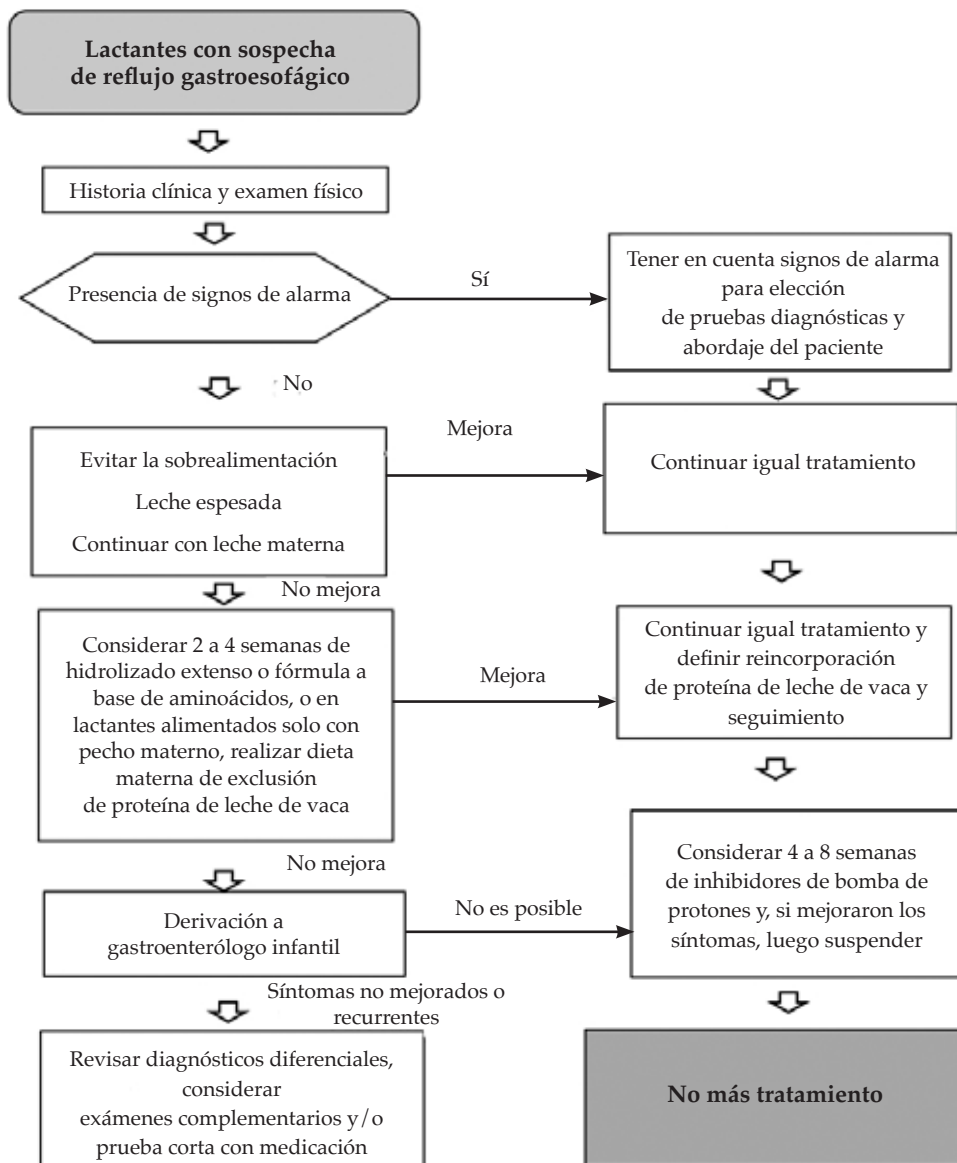
clínico de reflujo gastroesofágico del lactante (Figura 1) y diferenciar otros diagnósticos posibles (Tablas 1 y 3).

La historia clínica debe incluir la edad de aparición de los síntomas, la alimentación actual y los antecedentes: duración del período de alimentación, volumen, tipo de fórmula, restricción de alérgenos, intervalo de tiempo entre comidas; el patrón de regurgitación/vómito (nocturno, posprandial inmediato o alejado de las comidas, digerido versus no digerido), antecedentes de importancia

personales y familiares, posibles desencadenantes ambientales (incluida la dinámica y el contexto familiar), factores como exposición al tabaco e intervenciones farmacológicas y dietarias, y signos de alarma (Tabla 2).^{5,6} El reflujo fisiológico rara vez comienza antes de la semana de vida o después de la edad de 6 meses.⁷

Algunos pacientes con signos de alarma en el interrogatorio o en el examen físico requieren pruebas diagnósticas específicas. El grupo que presenta mayor dificultad es el de los lactantes con irritabilidad, llanto o arqueo con o sin

FIGURA 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de lactantes menores de 1 año con vómitos y regurgitaciones frecuentes



regurgitaciones. El entorno familiar generalmente presiona al profesional para comenzar con tratamientos antirreflujo y realizar pruebas diagnósticas específicas por la persistencia de los síntomas.

En ausencia de síntomas o signos de alarma, las pruebas diagnósticas y/o el tratamiento con antiácidos o inhibidores de bomba de protones no serían necesarios. De lo contrario, ante la presencia de síntomas o signos de alarma (*Tabla 2*), deberán tenerse en cuenta los diagnósticos diferenciales (*Tabla 3*) y la posibilidad de realizar estudios complementarios.

DIAGNÓSTICO EN NIÑOS DE 1 A 18 AÑOS CON VÓMITOS Y REGURGITACIONES FRECUENTES

La regurgitación y los vómitos son fisiológicos y frecuentes en lactantes. Sin embargo, el inicio de síntomas de RGE después de los 6 meses de edad

o la persistencia más allá de los 12 meses aumenta la posibilidad de diagnósticos diferenciales.

Es necesaria la derivación al gastroenterólogo pediatra para confirmar o descartar enfermedad por reflujo gastroesofágico mediante estudios adecuados a la necesidad de cada paciente. Las pruebas diagnósticas pueden incluir pruebas de laboratorio, estudios contrastados, endoscopia digestiva alta y/o medición del pH con impedanciometría esofágica, dependiendo de la presentación de los síntomas (*Tablas 2 y 3*) (*Figura 2*).

INTERVENCIONES QUE AGREGAN VALOR A LA HISTORIA CLÍNICA Y AL EXAMEN FÍSICO EN NIÑOS CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Ningún método de estudio constituye el patrón oro para el diagnóstico de la ERGE, por

TABLA 3. Diagnósticos diferenciales de enfermedad por reflujo gastroesofágico

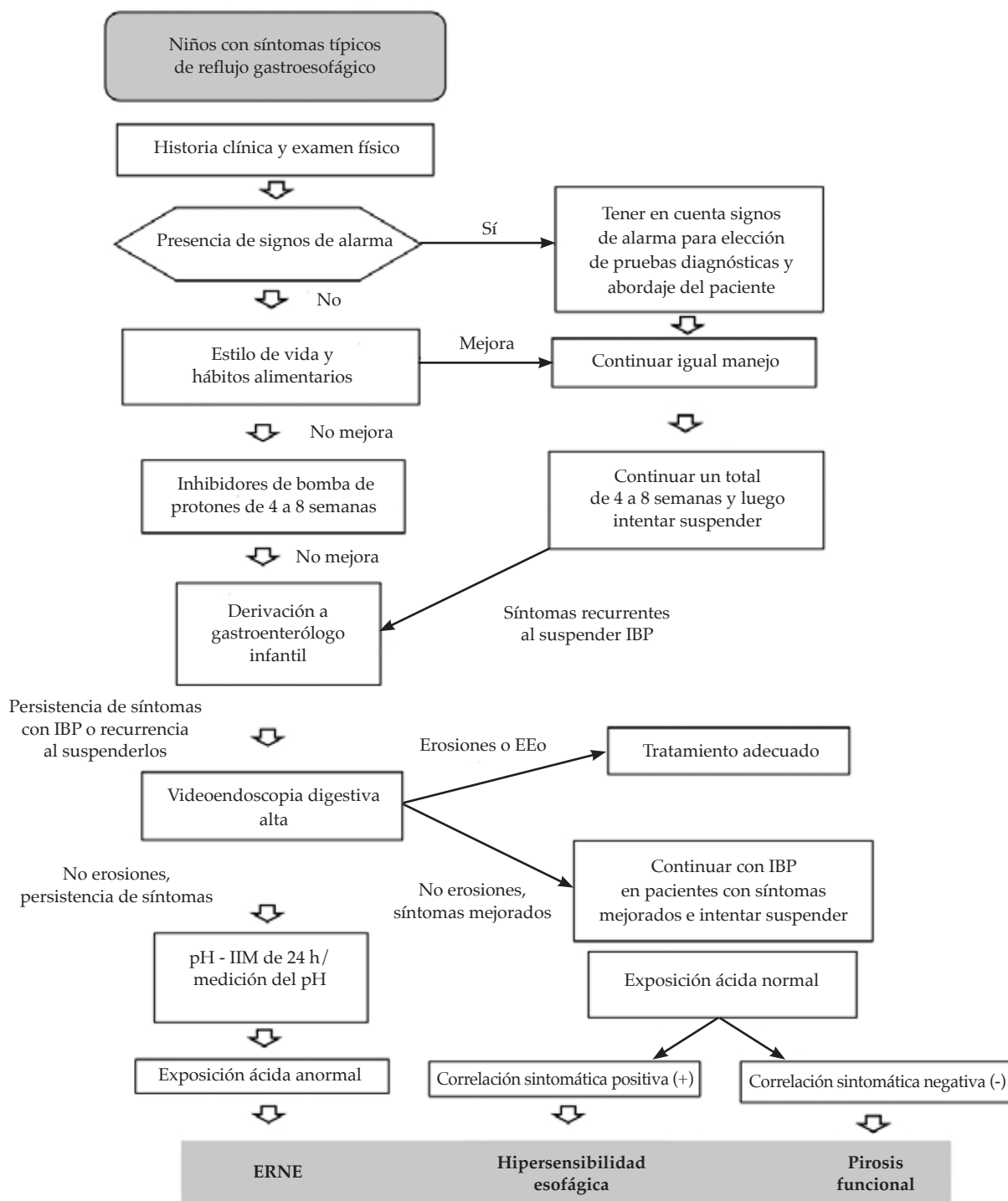
Obstrucción gastrointestinal	Otras causas gastrointestinales
Estenosis pilórica	Acalasia
Malrotación con vólvulo	Gastroparesia
Intususcepción	Gastroenteritis
Enfermedad de Hirschsprung	Úlcera péptica
Cuerpo extraño	Esofagitis eosinofílica
Hernia atascada	Alergias alimentarias/intolerancias
Síndrome de arteria mesentérica superior	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Pancreatitis
	Apendicitis
Neurológicos	Infeciosas
Hidrocefalia	Sepsis y/o meningitis
Hematoma subdural	Infección urinaria
Hemorragia intracraneal	Infección de vía aérea alta y baja
Tumor intracraneal	Otitis media
	Hepatitis
Metabólico/endocrinológico	Otras
Galactosemia	Abuso infantil
Intolerancia hereditaria a la fructosa	Provocación del vómito (vómito inducido)
Defectos del ciclo de la urea	Síndrome de vómito cíclico
Aminoacidemias	Síndrome de rumiación
Desórdenes de oxidación de ácidos grasos	
Acidosis metabólica	
Hiperplasia suprarrenal congénita	
Tóxicos	Nefrológicas
Intoxicación por plomo	Insuficiencia renal
Otras toxinas	Uropatía obstructiva
Cardíacas	
Falla cardíaca	
Anillo vascular	
Disfunción autonómica	

lo tanto, aquellos que se analizan a continuación deben ser interpretados en este contexto.

Seriada esofagogastroduodenal (SEGD)

- No es de utilidad para el diagnóstico de ERGE.
- Sí para descartar alteraciones anatómicas

FIGURA 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de niños con síntomas típicos de reflujo gastroesofágico



IBP: inhibidores de la bomba de protones; EEO: esofagitis eosinofílica; pH-IIM de 24 h: impedanciometría intraluminal multicanal con medición del pH de 24 horas; ERNE: enfermedad por reflujo no erosivo.

Adaptado de: Rosen R et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-54.

que predisponen a reflujo (hernia hiatal), consecuencias de un reflujo grave (estenosis) o establecer diagnósticos diferenciales (Tabla 4).

Videoesofagoscopia digestiva alta (VEDA) con toma de biopsias

- No utilizar para el diagnóstico de reflujo gastroesofágico.
- Sí es útil para evaluar complicaciones del reflujo y condiciones predisponentes y descartar otras patologías, tiene un papel terapéutico (necesidad de dilatación) y permite decidir escalar en la terapia (Tabla 5).
- Las erosiones mucosas son el hallazgo endoscópico con mayor acuerdo interobservador para el diagnóstico de esofagitis.
- En ausencia de esofagitis erosiva, los hallazgos histológicos (elongación de las papilas, hiperplasia de la basal, presencia de eosinófilos) no permiten certificar la presencia de ERGE. El papel primario de la histología es establecer diagnósticos diferenciales.

Videoesofagoscopia digestiva alta (VEDA): rol de los inhibidores de la bomba de protones

De realizarse con inhibidores de la bomba de protones (IBP), puede perderse el diagnóstico de eosinofilia esofágica que responde a IBP (un subgrupo de esofagitis eosinofílica que

responde a esta terapéutica). Pero, si se realiza sin medicación y se diagnostica esta entidad o una esofagitis erosiva, deberá certificarse luego la curación con una segunda VEDA.

Como conclusión, hasta el momento no existen datos para hacer una recomendación. El abordaje individual deberá ser discutido con el paciente y su familia.

Biomarcadores extraesofágicos

Se utilizan macrófagos cargados de lípidos en lavado broncoalveolar⁸⁻¹⁰ como la pepsina. Se pesquisan en saliva, lavado broncoalveolar y/u oído medio.^{9,11}

Como conclusión, no hay evidencias para recomendar el uso de marcadores extraesofágicos para el diagnóstico de ERGE en pediatría.

Manometría esofágica

El grupo de trabajo sugiere:

- No utilizar manometría para diagnóstico de ERGE (recomendación fuerte).
- Sí considerar el uso ante la sospecha de un trastorno motor (recomendación fuerte).

La manometría esofágica de alta resolución utiliza catéteres con sensores de presión cercanos (1-2 cm) y determina una topografía de presiones esofágicas en forma más detallada que la manometría convencional. Así, permite: 1) identificar mecanismos subyacentes de

TABLA 4. Indicaciones de estudio contrastado

Indicaciones de estudio contrastado	Posibles hallazgos
Signos y síntomas de alarma, sin respuesta a tratamiento	Descartar alteraciones anatómicas
Síntomas persistentes luego de cirugía antirreflujo	Funduplicatura apretada (estasis esofágica), deslizada o floja
Síntomas respiratorios	<ul style="list-style-type: none"> • Fístula traqueoesofágica. • Aspiración por estasis. • Disfagia orofaríngea (trastorno deglutorio): realizar videodeglución.

TABLA 5. Indicaciones de videoesofagogastroduodenoscopia (VEDA)

Indicaciones de VEDA	Posibles hallazgos
Evaluar complicaciones de ERGE o condiciones predisponentes	Estenosis péptica Esófago de Barrett Hernia hiatal
Diagnósticos diferenciales	Esofagitis eosinofílica Esofagitis infecciosa Enfermedad de Crohn
Rol terapéutico (dilatación)	Estenosis péptica Acalasia Otras patologías

VEDA: videoesofagogastroduodenoscopia; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

enfermedad por reflujo gastroesofágico (relajaciones transitorias o hipotonía del esfínter esofágico inferior), 2) completar la evaluación pre- y posfunduplicatura y 3) cuando se realiza en forma simultánea con impedanciometría, hacer diagnóstico diferencial con rumiación.

Centellografía

Puede revelar demora en el vaciamiento gástrico (factor de riesgo para reflujo) o presencia del radiotrazador a nivel pulmonar, ya sea por aspiración directa o del material refluído. Se sugiere en pacientes con síntomas persistentes sin respuesta a terapéutica habitual, cuando se sospecha un trastorno en el vaciamiento gástrico.

Como conclusión, no se sugiere el uso de centellografía para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Prueba terapéutica con sonda transpilórica

No hay evidencias que avalen el uso de sonda transpilórica para confirmar el diagnóstico de ERGE en lactantes y niños.

Prueba terapéutica con inhibidores de la bomba de protones

Prematuros y recién nacidos de término: se publicaron 5 ensayos controlados aleatorizados con IBP durante 2 a 4 semanas; en ninguno se comprobó resolución de los síntomas.¹²

- Niños mayores con síntomas típicos: se obtuvo mejoría sintomática en las primeras 2 a 4 semanas.^{13,14} Algunos pacientes podrían tener síntomas más duraderos relacionados con inflamación (por eso la duración sugerida es de 4-8 semanas).

Pacientes con síntomas extraesofágicos: ningún grupo avala su uso, ya que no hay evidencia suficiente.^{15,16} Una revisión de Cochrane no mostró beneficios en pacientes con tos.¹⁷

Como conclusión:

- No debe ser usada como prueba diagnóstica en lactantes.
- Sí se puede considerar su uso en niños mayores con síntomas típicos.
- No debe ser usada como prueba diagnóstica en pacientes con manifestaciones extraesofágicas en ausencia de síntomas digestivos.

Medición del pH esofágico (pH-metría)

Las guías y los trabajos analizados señalan sus limitaciones:

- No existe un patrón de oro para comparar.
- No hay valores normales en la población sana. Un estudio¹⁸ considera un índice de reflujo (IR), definido como el porcentaje de tiempo con pH menor de 4, mayor del 10 % en el primer año de vida y mayor del 5 % en niños mayores de 1 año para establecer un RGE ácido patológico. Las guías de 2009 consideran que un IR menor a 3 % es normal, mayor a 7 % es patológico y entre 3 y 7 %, indeterminado.
- No detecta RGE no ácido, el cual es responsable del 45 % al 89 % de los episodios en lactantes. Tampoco evalúa la altura de la columna que refluye, por lo cual resulta poco útil para relacionar eventos de RGE con síntomas extraesofágicos.¹⁹ En la *Tabla 6* se muestran las indicaciones para realizar pH-metría cuando no es posible efectuar la impedanciometría.
- Como conclusión,
 - no existe suficiente evidencia que apoye el uso rutinario para el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico en lactantes y niños.

Apariencia de la vía aérea

- Estudios iniciales en adultos y en pediatría mostraron resultados conflictivos.
 - Un estudio pediátrico prospectivo, ciego, estableció que la apariencia de la vía aérea no se relaciona con parámetros de medición del pH con impedanciometría.²⁰

Tabla 6. Indicaciones de medición del pH

Indicaciones de medición del pH	Descripción
Diagnosticar desórdenes relacionados con RGE ácido	Diagnóstico diferencial entre ERGE no erosiva (VEDA normal, RGE patológico), esófago hipersensible (asociación sintomática positiva sin RGE patológico), pirosis funcional (asociación sintomática negativa). Establecer el rol del ácido en esofagitis eosinofílica.
Relacionar síntomas persistentes con RGE ácido	
Evaluar eficacia de la supresión ácida	Ver grado de escapes ácidos en pacientes con síntomas persistentes o en pacientes de alto riesgo con esofagitis.

RGE: reflujo gastroesofágico; VEDA: videoesofagogastroduodenoscopia; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Como conclusión, la apariencia de la vía aérea no se relaciona con reflujo patológico.

Medición del pH con impedanciometría intraluminal (pH-IIM)

Tiene mayor sensibilidad que la pH-metría cuando prevalece el reflujo no ácido (pH > 4):

- En pacientes que reciben agentes supresores de ácido.
- En lactantes (alimentados frecuentemente).

Si el objetivo es determinar la eficacia de la terapia en pacientes con síntomas persistentes, el estudio debe realizarse con supresión ácida. Si se busca establecer asociación sintomática, se sugiere suspender antes el tratamiento.^{21,22}

Las limitaciones del estudio son:

- Falta de valores en controles sanos (hubo intentos para establecerlos).^{23,24}
- La impedancia basal baja (en pacientes con esofagitis o trastornos motores) dificulta la lectura.
- Existe una importante variabilidad en la lectura e interpretación.

En la *Tabla 7* se muestran indicaciones.

Como conclusión, no existe suficiente evidencia que apoye el uso como única prueba diagnóstica de ERGE en lactantes y niños.

TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS

Se sugiere:

- Usar fórmula espesada para tratar regurgitación y vómitos en lactantes con ERGE, no para reflujo fisiológico.
- Modificar el volumen y la frecuencia de la fórmula en función de la edad y el peso para evitar sobrealimentación.

- No usar tratamiento posicional (elevación de la cabecera, decúbito lateral o prono) para el tratamiento de síntomas de ERGE en lactantes. Considerarlo en niños mayores. El decúbito supino es universalmente recomendado en lactantes por disminuir el riesgo de muerte súbita.

- Basado en la opinión de expertos, el grupo de trabajo sugiere una prueba de 2 a 4 semanas con fórmula extensamente hidrolizada en lactantes no amamantados con sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico sin respuesta a tratamiento no farmacológico óptimo. La fórmula de aminoácidos debe reservarse para síntomas intratables. En lactantes amamantados, se indica restricción de lácteos a la madre.

Las guías NICE examinan el rol de la alimentación enteral en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico:

- Solo en lactantes y niños con vómitos persistentes y falta de progreso de peso a pesar de otras estrategias alimentarias y tratamiento farmacológico.
- Debe contarse con un plan personalizado.
- Aplicar estrategias para reducirla o suspenderla tan rápido como sea posible.
- Continuar con la alimentación oral si es tolerada y, si no lo es, realizar estimulación de la vía oral.
- Considerar alimentación yeyunal en caso de persistencia de vómitos o aspiración pulmonar.²

Tabla 7. Indicaciones de medición del pH con impedanciometría

Indicaciones de medición del pH con impedanciometría	Descripción
Pacientes sintomáticos con VEDA normal: diagnóstico diferencial entre ERGE no erosiva, pirosis funcional y esófago hipersensible.	Estudio pediátrico en 45 niños con síntomas típicos de RGE y VEDA normal: ERGE no erosiva, 27 %; esófago hipersensible, 29 %; pirosis funcional, 44 %. Implicancia: distinta terapéutica.
Determinar la eficacia de supresión ácida	En pacientes que reciben supresores del ácido: sensibilidad de medición del pH con impedanciometría vs. medición del pH sola: 80 ± 21 vs. 47 ± 36 ⁽¹⁻³⁾
Correlacionar síntomas persistentes con eventos de RGE ácido y no ácido	Elegir medición del pH con impedanciometría para pacientes con síntomas posprandiales (la medición del pH sola no los detecta).
Aclarar rol del RGE ácido y no ácido en etiología de esofagitis y de signos y síntomas sugestivos de ERGE	Establecer asociación sintomática con dolor, irritabilidad, apnea, tos y otros síntomas respiratorios, cambios de comportamiento.

RGE: reflujo gastroesofágico; VEDA: videoesofagogastroduodenoscopia; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico.

OPCIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EFECTIVOS Y SEGUROS

Antiácidos y alginatos

El grupo de trabajo de la Sociedad Europea y el de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil sugieren no usar antiácidos y alginatos para el tratamiento crónico de lactantes y niños con ERGE, dado que no está probada ni su eficacia ni su seguridad.²⁵

Las guías NICE 2015 recomiendan alginatos como alternativa al espesamiento en lactantes que reciben lactancia o como prueba terapéutica en aquellos que persisten con síntomas a pesar del tratamiento conservador. Se recomienda el uso de antiácidos y antiácidos y alginatos para el alivio de los síntomas en adolescentes con pirosis. Esta última recomendación es extrapolada de las guías NICE de dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico en adultos.²⁶

Una publicación reciente comunicó que el alginato de magnesio redujo los síntomas de reflujo en lactantes amamantados y en aquellos que recibían fórmula. En estos últimos, la eficacia fue similar a la del espesamiento con un costo ligeramente menor.³

En nuestro medio, es infrecuente el uso. Se requieren nuevos trabajos y evidencia científica para su indicación.

Supresión ácida con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas de los receptores de histamina (anti-H2)

El grupo de trabajo hace las siguientes recomendaciones:

- Uso de IBP como tratamiento de primera línea de esofagitis erosiva en lactantes y niños con ERGE (recomendación fuerte).
- Se recomienda el uso de antagonistas de los receptores de histamina (anti-H2) en el tratamiento de la esofagitis erosiva en lactantes y niños si los IBP están contraindicados o no disponibles (recomendación débil).
- No se recomienda anti-H2 ni IBP en lactantes sanos que solo manifiestan llanto o irritabilidad (recomendación fuerte), como tampoco deben ser usados para el tratamiento de la regurgitación en lactantes sanos (recomendación fuerte).
- Se recomienda el uso de anti-H2 o IBP durante 4 a 8 semanas para el tratamiento de los síntomas típicos (pirosis, dolor epigástrico o retroesternal) en niños con ERGE (fuerte).
- Siempre es necesaria la evaluación de la

eficacia del tratamiento, así como la exclusión de otras causas alternativas en lactantes y niños que no respondieron a un tratamiento óptimo luego de 4 a 8 semanas. También se recomienda la evaluación permanente de la necesidad de continuar con supresión ácida a largo plazo.

- El grupo de trabajo sugiere no utilizar anti-H2 o IBP en pacientes con síntomas extraesofágicos (tos, sibilancias, asma), excepto en presencia de síntomas típicos de ERGE y/o pruebas diagnósticas sugestivas de ERGE.²⁶⁻³⁴

Si bien los perfiles de seguridad del uso pediátrico de IBP aún no son del todo claros, la evidencia actual sugiere que los IBP no están libres de reacciones adversas. Existen estudios que alertaron sobre un mayor riesgo de infección, incluida enterocolitis necrosante, neumonía, infecciones del tracto respiratorio superior, sepsis, infecciones del tracto urinario e infecciones por *Clostridium difficile*, así como también deficiencia de vitamina B₁₂, hipomagnesemia, fracturas óseas y rebote ácido después de la suspensión.³⁵⁻⁴⁰

Por lo tanto, deberían ser indicados en el contexto de un diagnóstico claro de ERGE y después de que los tratamientos no farmacológicos no hubieran mostrado respuesta, y prescritos a las dosis más bajas, durante el menor tiempo que sea posible. De esta manera, se podrían minimizar la frecuencia y la gravedad de los eventuales efectos adversos.³⁷

En diciembre de 2020 la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) retiró del mercado todas las especialidades medicinales que contuvieran ranitidina por el hallazgo de una impureza denominada N-nitrosodimetilamina (NDMA). En situaciones donde hay contraindicaciones para el uso de IBP, podría reemplazarse por famotidina disponible en nuestro medio en suspensión o en comprimidos (Tabla 8).^{41,42}

Procinéticos

Las guías sugieren no usar domperidona ni metoclopramida para el tratamiento de lactantes y niños con ERGE. Tampoco recomiendan otros procinéticos (eritromicina, betanecol) como primera línea en el tratamiento. Esto es debido a la presencia de efectos adversos no aceptables y la insuficiente evidencia actual sobre su eficacia. En nuestro medio, la utilización debería ser indicada por el especialista luego de una cuidadosa evaluación de cada paciente.⁴²⁻⁴⁴

En el caso de cisaprida, se sugiere que solo debe ser considerada como terapia de última línea, resorte del especialista. Debido a su potencialidad para prolongar el intervalo QT corregido (QTc) y producir muerte súbita, su uso ha quedado restringido a programas de acceso limitado, supervisados por un gastroenterólogo, o a pacientes en ensayos clínicos.^{45,46}

Es sabido que el baclofeno disminuye las relajaciones transitorias, reduce RGE ácido y no ácido, y acelera el vaciamiento gástrico, pero no ha sido evaluado en ensayos controlados para el tratamiento de niños con ERGE. No debe considerarse como terapia de primera elección en gran medida debido a los efectos secundarios potenciales observados en estudios en adultos. Debido a esto, se sugiere que el baclofeno puede ser considerado antes de la cirugía en pacientes en quienes han fallado otros tratamientos farmacológicos.⁴⁷ En nuestro medio, se utiliza en niños con daño neurológico y espasticidad, para el tratamiento de la última; no se indica habitualmente como tratamiento antirreflujo (*Tabla 8*).¹

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El grupo de trabajo sugiere considerar la cirugía antirreflujo en lactantes y niños con ERGE que presentan las siguientes condiciones:^{48,49}

- Complicaciones de ERGE que ponen en riesgo la vida del paciente (por ejemplo, falla cardiorrespiratoria) luego del fracaso de tratamiento médico óptimo.
- Síntomas refractarios al tratamiento médico óptimo después de haber descartado otras causas.
- Patología crónica (p. ej., pacientes neurológicos y pacientes con fibrosis quística del páncreas) con riesgo elevado de complicaciones por reflujo gastroesofágico, sin respuesta al tratamiento médico.
- La necesidad de tratamiento médico crónico para control de los síntomas y signos de ERGE. Solo debería ser indicada después de haber descartado otras causas, en pacientes con ERGE confirmado.

Existen diferentes abordajes quirúrgicos; sin embargo, la funduplicatura laparoscópica de Nissen es actualmente considerada el patrón de oro para el tratamiento quirúrgico de pacientes con ERGE grave, y reemplaza actualmente en gran medida la técnica abierta. Esto es debido a su disminución en la morbilidad, el acortamiento de la estancia hospitalaria y la presencia de menores complicaciones postoperatorias.

En todos los casos, los beneficios potenciales deben superar el riesgo de complicaciones debidas a la cirugía, para lo cual es fundamental

TABLA 8. Tratamiento farmacológico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico

Fármacos	Dosis pediátricas recomendadas	Dosis máximas (basadas en dosis de adultos)
Antagonistas de los receptores H2		
Cimetidina	30-40 mg/kg/día	800 mg
Nizatidina	10-20 mg/kg/día	300 mg
Famotidina	1 mg/kg/día	40 mg
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol	1-4 mg/kg/día	40 mg
Lansoprazol	2 mg/kg/día lactantes	30 mg
Esomeprazol	10 mg/día (<20 kg) o 20 mg/día (>20 kg)	40 mg
Pantoprazol	1-2 mg/kg/día	40 mg
Procinéticos		
Metoclopramida	0,4-0,9 mg/kg/día	60 mg
Domperidona	0,8-0,9 mg/kg/día	30 mg
Baclofeno	0,5 mg/kg/día	80 mg
Antiácidos		
Alginato de Mg más simeticona	2,5 ml 3 veces/día (< 5 kg) o 5 ml 3 veces/día (> 5 kg)	No hay datos disponibles
Alginato de sodio	225 mg de alginato de sodio y 87,5 mg de alginato de magnesio. Total 0,65 g 1 sachet/día (< 4,54 kg) o 2 sachet/día (> 4,54 kg)	No hay datos disponibles

la correcta selección del paciente.

Entre las complicaciones más frecuentes, se encuentran la disfagia, el síndrome de distensión por gas, saciedad temprana, dolor, arcadas, síndrome de *dumping*, empeoramiento del riesgo de aspiración por estasis esofágica, alteraciones estructurales como deslizamiento y formación de bridas.

En una revisión sistemática de la literatura pediátrica, la cirugía antirreflujo en niños muestra una buena tasa de éxito general (mediana 86 %) en términos de alivio completo de los síntomas típicos de ERGE, siendo mucho menor en el caso de síntomas extraesofágicos.⁴⁸⁻⁵³

En cuanto a otras intervenciones quirúrgicas utilizadas para el tratamiento de reflujo refractario, el grupo recomienda no usar la desconexión esofagogástrica total como tratamiento quirúrgico de primera línea en lactantes y niños con ERGE refractaria al tratamiento médico, pero sí sugiere considerarla como tratamiento de rescate en pacientes con daño neurológico con funduplicatura fallida.⁵⁴⁻⁵⁶

FACTORES PRONÓSTICOS

La edad de inicio de los síntomas de ERGE en menores de 5 años y el uso de inhibidores de la secreción ácida al momento del diagnóstico inicial fueron factores identificados como menos favorables en cuanto al pronóstico. Sin embargo, estos datos están limitados por la baja calidad de los estudios. No hay evidencia por el momento de asociación con sexo, etnicidad y/o antecedentes familiares de ERGE, o número de visitas a la atención primaria.^{57,58}

ERGE REFRACTARIA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y NO FARMACOLÓGICO

Como se mencionó, se recomiendan de 4 a 8 semanas de tratamiento empírico con antiácidos o IBP ante la presencia de síntomas típicos (pirosis, dolor epigástrico o retroesternal) de RGE en niños (*Algoritmo 2*). La eficacia del tratamiento se podría evaluar pasado este tiempo. Cuando los síntomas persisten a pesar de un adecuado tratamiento, se deberá reevaluar la adherencia y tener en cuenta diagnósticos diferenciales. Con frecuencia, la falla de tratamiento se debe a una de estas dos causas.

Cualquiera sea la respuesta, después de 4 a 8 semanas de un tratamiento adecuado para RGE se recomienda tratar de destetar al paciente de la terapia. Si los síntomas no mejoran o reaparecen,

se debe considerar realizar pruebas diagnósticas específicas para determinar la etiología. En ciertas situaciones, como la falta de acceso al gastroenterólogo pediátrico, puede reiniciarse el tratamiento con IBP y luego el paciente debe ser derivado para evaluación.

En este contexto, la evaluación puede incluir estudios para confirmar la persistencia de reflujo gastroesofágico y/o evaluar su naturaleza (por ejemplo, enfermedad por reflujo no erosiva) y/o la presencia de diagnósticos diferenciales para explicar la persistencia de síntomas. Se debe realizar VEDA con toma de biopsias (si no se realizó dentro de los 6 meses anteriores) y una SEG D bajo radioscopia (si no se realizó dentro de los 12 meses anteriores) para confirmar o reconfirmar la anatomía y excluir otras causas por histología de las biopsias. Otros estudios, como la manometría esofágica o el vaciamiento gástrico, podrían realizarse según la historia individual de cada paciente (*Algoritmo 1*).

CONCLUSIONES

El RGE es un fenómeno fisiológico muy frecuente en el primer año de vida. El pediatra puede indicar medidas terapéuticas no farmacológicas y, ante la falta de respuesta, debe reconocer elementos de alarma que orienten a otros diagnósticos diferenciales y/o requieran derivación al especialista.

En los pacientes de mayor edad con síntomas típicos se puede comenzar con un tratamiento empírico, pero habitualmente deberá considerarse la realización de exámenes complementarios para confirmar la presencia de ERGE y de sus complicaciones, y adecuar la terapéutica. ■

REFERENCIAS

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):516-54.
2. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Liptak G, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. 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):498-547.
3. Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline Development Group. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ.* 2015; 350:g7703.

4. Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(3):258-72.
5. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(5):1278-95. quiz 96.
6. Gaffney KF. Infant exposure to environmental tobacco smoke. *J Nurs Scholarsh.* 2001; 33(4):343-7.
7. Orenstein SR, McGowan JD. Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2008; 152(3):310-4.
8. Hegar B, Dewanti NR, Kadim M, Alatas S, et al. Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta Paediatr.* 2009; 98(7):1189-93.
9. Dy F, Amirault J, Mitchell PD, Rosen R. Salivary pepsin lacks sensitivity as a diagnostic tool to evaluate extraesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2016; 177:53-8.
10. Rosen R, Johnston N, Hart K, Nurko S. The presence of pepsin in the lung and its relationship to pathologic gastroesophageal reflux. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(2):129-33.e84-5.
11. Rosen R, Fritz J, Nurko A, Simon D, Nurko S. Lipid-laden macrophage index is not an indicator of gastroesophageal reflux-related respiratory disease in children. *Pediatrics.* 2008; 121(4):e879-84.
12. Abd El-Fattah AM, Abdul Maksoud GA, Ramadan AS, Abdalla A, Abdel Aziz MM. Pepsin assay: a marker for reflux in pediatric glue ear. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 136(3):464-70.
13. van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari T, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics.* 2011; 127(5):925-35.
14. Haddad Y, Kierkus J, Tron E, Ulmer A, et al. Efficacy and safety of rabeprazole in children (1-11 years) with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57(6):798-807.
15. Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, et al. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002; 35(Suppl 4):S308-18.
16. Lang JE, Holbrook JT, Mougey EB, Wei C, et al. Lansoprazole is associated with worsening asthma control in children with the CYP2C19 poor metabolizer phenotype. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12(6):878-85.
17. Holbrook JT, Wise RA, Gold BD, Blake K, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 307(4):373-81.
18. Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor F, Garske L. Gastro-oesophageal reflux treatment for prolonged nonspecific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2011(1):CD004823.
19. Patra S, Singh V, Chandra J, Kumar P, Tripathi M. Diagnostic modalities for gastro-oesophageal reflux in infantile wheezers. *J Trop Pediatr.* 2011; 57(2):99-103.
20. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr.* 2007; 96(7):956-62.
21. Rosen R, Mitchell PD, Amirault J, Amin M, et al. The Edematous and Erythematous Airway Does Not Denote Pathologic Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr.* 2017; 183:127-31.
22. Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, et al. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(10):2446-53.
23. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudroux P, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(10):1011-21.
24. Rosen R, Furuta G, Fritz J, Donovan K, Nurko S. Role of acid and nonacid reflux in children with eosinophilic esophagitis compared with patients with gastroesophageal reflux and control patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(5):520-3.
25. Mousa H, Machado R, Orsi M, Chao C, et al. Combined multichannel intraluminal impedance-pH (MII-pH): multicenter report of normal values from 117 children. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014; 16(8):400.
26. Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayden A, et al. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(11):CD008550.
27. Baldassarre ME, Di Mauro A, Pignatelli MC, Fanelli M, et al. Magnesium Alginate in Gastro-Esophageal Reflux: A Randomized Multicenter Cross-Over Study in Infants. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 17(1):83.
28. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, Franco M, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child.* 1993; 69(6):655-9.
29. Loots C, Kritas S, van Wijk M, McCall L, et al. Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(2):237-43.
30. Ummerino D, Miele E, Masi P, Tramontano A, et al. Impact of antisecretory treatment on respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease in children. *Dis Esophagus.* 2012; 25(8):671-7.
31. Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009; 154(4):514-20.e4.
32. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, et al. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1–11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(1):14-20.
33. Hussain S, Kierkus J, Hu P, Hoffman D, et al. Safety and efficacy of delayed release rabeprazole in 1- to 11-month-old infants with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(2):226-36.
34. Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, et al. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2003; 143(2):219-23.
35. Cohen S, Bueno de Mesquita M, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 80(2):200-8.
36. Malchodi L, Wagner K, Susi A, Gorman G, Hisle-Gorman E. Early Acid Suppression Therapy Exposure and Fracture in Young Children. *Pediatrics.* 2019; 144(1):e20182625.
37. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child.* 2018; 103(1):78-82.
38. Rosen R, Amirault J, Liu H, Mitchell P, et al. Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(10):932-7.
39. Trikha A, Baillargeon JG, Kuo YF, Tan A, et al. Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24(6):582-8.
40. Wang YH, Wintzell V, Ludvigsson JF, Svanström H,

- Pasternak B. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Fracture in Children. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(6):543-51.
41. Asociación Española de Pediatría. Famotidina. En Comité de Medicamentos. Pediamécum. 2015. [Acceso: el 19 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/famotidina>
 42. Nguyen K, Dersnah GD, Ahlawat R. Famotidine. [Updated 2020 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 43. De Loore I, Van Ravensteyn H, Ameryckx L. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgrad Med J.* 1979; 55(Suppl 1):40-2.
 44. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, et al. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29(4):300-4.
 45. Cohen RC, O'Loughlin EV, Davidson GP, Moore DJ, Lawrence DM. Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 1999; 134(3):287-92.
 46. Scott RB, Ferreira C, Smith L, Jones AB, et al. Cisapride in pediatric gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25(5):499-506.
 47. Levy J, Hayes C, Kern J, Harris J, et al. Does cisapride influence cardiac rhythm? Results of a United States multicenter, double-blind, placebo-controlled pediatric study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32(4):458-63.
 48. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, et al. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2006; 149(4):468-74.
 49. Rothenberg SS. Two decades of experience with laparoscopic nissen fundoplication in infants and children: a critical evaluation of indications, technique, and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013; 23(9):791-4.
 50. Kellokumpu I, Voutilainen M, Haglund C, Färkkilä M, et al. Quality of life following laparoscopic Nissen fundoplication: assessing short-term and long-term outcomes. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(24):3810-8.
 51. Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joelhl RJ, Fisichella PM. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JSLs.* 2010; 14(3):332-41.
 52. Wakeman DS, Wilson NA, Warner BW. Current status of surgical management of gastroesophageal reflux in children. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28(3):356-62.
 53. Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Stomp W, Zwaveling S, et al. The effects and efficacy of antireflux surgery in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(10):1872-8.
 54. Peters RT, Goh YL, Veitch JM, Khalil BA, Morabito A. Morbidity and mortality in total esophagogastric dissociation: a systematic review. *J Pediatr Surg.* 2013; 48(4):707-12.
 55. Lansdale N, McNiff M, Morecroft J, Kauffman L, Morabito A. Long-term and 'patient-reported' outcomes of total esophagogastric dissociation versus laparoscopic fundoplication for gastroesophageal reflux disease in the severely neurodisabled child. *J Pediatr Surg.* 2015; 50(11):1828-32.
 56. Gottrand M, Michaud L, Guimber D, Coopman S, et al. Barrett esophagus and esophagojejunal anastomotic stenosis as complications of esophagogastric disconnection in children with esophageal atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013; 57(1):93-5.
 57. El-Serag HB, Gilger M, Carter J, Genta RM, Rabeneck L. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(5):806-12.
 58. Ruigómez A, Lundborg P, Johansson S, Wallander MA, García Rodríguez LA. Follow-up of a cohort of children and adolescents with gastro-esophageal reflux disease who were free of reflux esophagitis at initial diagnosis. *Scand J Gastroenterol.* 2010; 45(7-8):814-21.