

Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños

Iván Carabaño Aguado⁽¹⁾, Honorio Armas Ramos⁽²⁾, Luis Ortigosa Castillo⁽³⁾

⁽¹⁾Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

⁽²⁾Hospital Universitario de Canarias. La Laguna.

⁽³⁾Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Carabaño Aguado I, Armas Ramos H, Ortigosa Castillo L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;1:15-25



RESUMEN

Las regurgitaciones o reflujo gastroesofágico (RGE) constituyen un motivo frecuente de consulta médica en los lactantes, la mayoría de las veces sin repercusiones clínicas, situaciones que no suelen requerir pruebas complementarias diagnósticas ni tratamiento farmacológico. Por el contrario, en muchas menos ocasiones, la intensidad o frecuencia de las mismas pueden dañar el esófago y/o afectar el estado general del niño, constituyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), que sí justifica la actuación diagnóstico-terapéutica del médico para evitar complicaciones.

El retraso pondero-estatural, el rechazo del alimento, la disfagia, la hemorragia digestiva como manifestaciones digestivas; el asma, neumonías recurrentes, el estridor laríngeo, las apneas, como manifestaciones respiratorias; u otras, como torticolis o posturas distónicas, etc., pueden corresponderse con una ERGE.

El estudio de monitorización de pHmetría e impedanciometría esofágica constituye la exploración complementaria con mayor rentabilidad para el diagnóstico de ERGE, y la endoscópica digestiva alta con obtención de biopsias permite objetivar la lesión histológica.

La modificación de los estilos de vida es el escalón inicial del abordaje diagnóstico-terapéutico de la ERGE. En lactantes se ha de considerar, si dicho escalón inicial no ha resultado fructífero, la exclusión de proteínas de leche de vaca (PLV).

Los fármacos están indicados únicamente si la modificación de los estilos de vida no ha sido eficaz a la hora de controlar la sintomatología. En lactante, el tratamiento farmacológico está indicado si la prueba de exclusión con PLV no ha sido eficaz.

El tratamiento farmacológico en la ERGE consiste en la utilización de antisecretores (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂). La cirugía ha de reservarse a aquellos casos en que las medidas previas no han sido eficaces.

1. INTRODUCCIÓN

El paso retrógrado sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago es algo que ocurre normalmente en cualquier individuo sano de forma esporádica, y sobre todo en el periodo posprandial, en relación con dos fenómenos: la incontinencia del esfínter esofágico inferior (EEI) y/o la dismotilidad gastrointestinal superior. Supone un motivo de inquietud familiar y genera frecuentes consultas pediátricas, en especial en la franja etaria del lactante.

El reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico tiene su edad de máxima expresión entre el 1^o-4^o mes de edad y tiende a resolverse espontáneamente a los 12-24 meses. Si se mantiene en la edad preescolar o se manifiesta en niños mayores, puede persistir en el adulto hasta en un 50% de los casos.

Cuando el reflujo se produce con frecuencia e intensidad suficientes como para superar la capacidad defensiva de la mucosa esofágica, se identifica como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

2. FISIOPATOLOGÍA

Cuando el equilibrio entre los factores protectores antirreflujo (barrera antirreflujo, vaciamiento esofágico y la resistencia de la mucosa), y los factores agresores (reflujo gastroduodenal) se rompe, se produce la ERGE.

La incompetencia de la barrera antirreflujo es la causa más frecuente, por incompetencia del EEI; no tanto por la falta de tono como por la permisividad del mismo, en forma de relajaciones espontáneas repetidas. Un grupo de pacientes muestran también un retraso importante en el vaciado gástrico, lo que conlleva un aumento del volumen gástrico posprandial, con mayor cantidad de ácido y de pepsina en su interior. Su distensión daría lugar a un mayor número de relajaciones transitorias del EEI. Con la maduración funcional de este esfínter durante el primer año de vida suele producirse la remisión clínica del reflujo.

3. GENÉTICA

En la actualidad, se considera que determinadas alteraciones genéticas predisponen a la aparición de ERGE grave y a la generación de esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico. Hasta en un 31% de las formas más agresivas de RGE hay antecedentes familiares.

4. CLÍNICA

4.1. Definiciones

En las guías clínicas vigentes en la actualidad se distinguen tres modalidades de RGE:

- Reflujo gastroesofágico “simple”. Migración del contenido gástrico hacia el esófago, que

puede acompañarse de vómitos o regurgitaciones.

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico. Reflujo que genera sintomatología importante, y que asocia complicaciones y/o repercusión sobre la calidad de vida.
- Enfermedad por RGE refractaria. Aquella que no responde al tratamiento óptimo
- Por otro lado, en la evaluación de los pacientes con RGE hay que considerar los siguientes procesos:
- Esófago hipersensible. Pacientes sintomáticos con endoscopia y pHmetría normales, que presentan manifestaciones clínicas coincidiendo con episodios de reflujo que aclaran con normalidad.
- Pirosis funcional. Pacientes sintomáticos con endoscopia y pHmetría normales, que tienen manifestaciones clínicas que no coinciden con episodios de reflujo.

4.2. Síntomas y signos de alarma

Los síntomas y signos de alarma se exponen en la **Tabla 1**.

4.3. Manifestaciones generales y digestivas

Hay que diferenciar dos situaciones: aquellos niños regurgitadores que presentan una adecuada ganancia ponderal y ausencia de complicaciones, y los niños con regurgitaciones o vómitos que presentan estancamiento ponderal y otros síntomas sugestivos de complicaciones del RGE. En el primer caso se trataría de una inmadurez fisiológica cardiointestinal,

Tabla 1. Síntomas y signos de alarma que obligan a descartar enfermedades distintas del reflujo gastroesofágico

Síntomas y signos
Generales <ul style="list-style-type: none"> • Letargia • Fiebre • Dolor/irritabilidad excesiva • Disuria • Comienzo de las regurgitaciones/vómitos a partir de los seis meses de edad
Neurológicos <ul style="list-style-type: none"> • Fontanela abombada/incremento rápido del perímetro craneal • Crisis convulsivas • Macro/microcefalia
Digestivos <ul style="list-style-type: none"> • Vómitos proyectivos persistentes • Vómitos nocturnos • Vómitos biliosos • Hematemesis • Diarrea crónica • Rectorragia • Distensión abdominal

sin repercusión patológica y sin necesidad de pruebas diagnósticas, solo vigilancia clínica mantenida para comprobar la eficacia de las recomendaciones dietéticas y posturales. Los niños vomitadores con complicaciones precisan de un estudio minucioso y de un tratamiento adecuado.

En la **Tabla 2** se establece un catálogo de manifestaciones clínicas que pueden relacionarse con el RGE. Según la edad y las circunstancias específicas de cada paciente, es necesario diferenciar entre RGE y otros cuadros que cursan con vómitos de repetición.

Tabla 2. Síntomas y signos que pueden asociarse con RGE

Localización	Síntomas	Signos
General	<ul style="list-style-type: none"> • Disconfort/irritabilidad • Mala ganancia ponderal • Rechazo de las tomas • Síndrome de Sandifer 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia
Aparato digestivo	<ul style="list-style-type: none"> • Regurgitaciones recurrentes con/sin vómitos • Pirosis/dolor torácico • Epigastralgia • Hematemesis • Disfagia/odinofagia 	<ul style="list-style-type: none"> • Erosión dentaria • Esofagitis • Estenosis esofágica • Esófago de Barrett
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Tos • Estridor • Disfonía • Distrés • Ruidos respiratorios 	<ul style="list-style-type: none"> • Pausas de apnea • Asma • Neumonía aspirativa • Neumonía de repetición • Otitis media recurrente

Se sospecha la existencia de RGE/esofagitis cuando el niño refiere dolor torácico o en epigastrio, o se evidencia contenido hemático en el vómito, aunque no siempre existe una relación evidente en la literatura entre síntomas y esofagitis. Debe hacerse diagnóstico diferencial con la dispepsia, gastritis o úlcus. También cuando el paciente refiere disfagia u odinofagia, en cuyo caso obliga a descartar procesos como la estenosis esofágica o la acalasia.

4.3.1. Esofagitis

El término esofagitis describe la inflamación de la mucosa esofágica, generalmente consecuencia del RGE, aunque puede obedecer a otras causas: mecánicas (secundarias a intubaciones nasogástricas u otras maniobras invasivas), por ingesta de cáusticos y corrosivos, de causa infecciosa, por enfermedades sistémicas descamativas y/o por enfermedades vasculares o degenerativas. La esofagitis eosi-

nófila a puede presentar síntomas semejantes a la ERGE: vómitos, regurgitaciones, dolor torácico y epigástrico, etc. En niños mayores también puede manifestar disfagia y sensación de ardor.

Las manifestaciones clínicas más habituales de la esofagitis por RGE en niños mayores y adolescentes suelen ser dolor epigástrico o retroesternal, pirosis y la hemorragia digestiva, asociando también vómitos, náuseas y regurgitaciones.

En lactantes y niños pequeños puede manifestarse como llanto e irritabilidad, trastornos del sueño, dificultad para la alimentación y episodios de rumiación. Los signos y síntomas de esofagitis por RGE incluyen: anemia ferropénica, hematemesis y melena, disfagia, pérdida de peso y/o fallo de medro, dolor epigástrico o retroesternal, dolor torácico, pirosis, sensación de dolor/quemazón en faringe, vómitos/regurgitaciones, sensación de plenitud posprandial.

4.4. Manifestaciones respiratorias y apneas

Como manifestaciones respiratorias asociadas a la ERGE se han descrito: tos crónica, laringitis de repetición, asma, apneas, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía recurrente, abscesos, atelectasias, etc. Los síntomas obedecerían a aspiraciones directas al árbol respiratorio, o más comúnmente a respuestas respiratorias reflejas originadas por la presencia de contenido gástrico que refluye al interior del esófago, lo que obliga al diagnóstico diferencial con la patología respiratoria recurrente.

La frecuencia de RGE en niños con enfermedad respiratoria es alta, pero no es fácil aclarar si este es causa o efecto de la enfermedad respiratoria.

En niños con enfermedad neurológica, la aparición de neumonías por aspiración secundaria a RGE es frecuente, y se atribuye a la descoordinación orofaríngea durante la deglución o en episodios de reflujo.

El RGE puede asociarse con episodios de aparente amenaza para la vida (ALTE); sin embargo, en este contexto, no es fácil documentar la relación temporal con los episodios de RGE. Por tanto, la asociación entre síndrome de muerte súbita y RGE es motivo de controversia.

4.5. Manifestaciones otorrinolaringológicas

La cronicidad de entidades tales como otitis media, otalgia, obstrucción nasofaríngea, sinusitis, disfonía, nódulos laríngeos, faringitis, laringitis, estridor, estenosis subglótica, odinofagia o laringotraqueomalacia pueden llevar a sospechar la presencia de RGE. Por tal motivo, en la anamnesis por parte de los especialistas

en ORL se aconseja preguntar por la presencia de los síntomas digestivos típicos.

5. DIAGNÓSTICO

Las bases diagnósticas del RGE se establecen sobre la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias, fundamentalmente la pH/impedanciometría y la endoscopia digestiva alta.

5.1. pH/impedanciometría esofágica

La pHmetría/impedanciometría esofágica permite valorar la magnitud del reflujo, caracterizar el carácter ácido/no ácido de los episodios de reflujo, dimensionar la altura que alcanza la secreción refluente, detectar la capacidad de cada paciente para aclarar los episodios de reflujo, así como correlacionar los episodios de reflujo con eventos clínicos.

La pHmetría intraesofágica de 24 horas tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de RGE. Sin embargo, tiene inconvenientes: no es fisiológica, no mide reflujos con pH > 4, no correlaciona el grado de intensidad de la ERGE o de la esofagitis, no valora el volumen refluído a esófago, no detecta las complicaciones, etc.

La impedanciometría permite detectar movimientos de fluidos o gases en el interior del esófago, mediante la colocación de un catéter con varios electrodos que permiten medir los cambios de impedancia eléctrica, entre ellos al paso del alimento intraluminal. Su principal ventaja es que permite detectar episodios de RGE no ácidos. El análisis de un trazado de impedancia requiere más tiempo y conocimientos que el

de la pHmetría y está sometido posiblemente a una mayor variabilidad interobservadores y a una menor reproducibilidad.

En general, la pH/impedanciometría estará indicada en tres tipos de situaciones: a) ante síntomas sugestivos de RGE y evolución no favorable a pesar de instaurar el tratamiento correcto; b) cuando quiera establecerse la relación entre RGE y síntomas extradiestivos; c) como control de la eficacia del tratamiento.

Entre los parámetros a analizar se consideran: número de episodios de reflujo (NR), número de episodios de reflujo superior a cinco minutos (NR > 5), episodio de reflujo más largo (DR+L), fracción de tiempo inferior a pH 4 o índice de reflujo (IR), duración media de los episodios de reflujo (DMR), duración media de reflujo durante el sueño (DMRS), número de reflujos por hora (NR/h), tiempo medio de recuperación del pH o aclaramiento esofágico (Acl.E), reflujo alcalino (RA), área bajo la curva de pH < 4 (AC < 4) e índice oscilatorio (IO).

El IR es el parámetro más importante. Algunos autores clasifican la gravedad del RGE según este parámetro en: leve (IR < 10%), moderado (IR: 10-20%) y severo (IR > 20%).

5.2. Endoscopia

La endoscopia esofágica, con toma de biopsias, permite obtener información sobre los efectos lesivos del RGE en la mucosa. Por otro lado, permite descartar otros procesos tales como la esofagitis eosinofílica. En la práctica se debe indicar en aquellos niños con criterios de ERGE, con sintomatología persistente, pese a la modificación de los estilos de vida y a la realización de una prueba de supresión ácida durante 4-8

semanas. Hay que destacar que un 30-50% de los pacientes con ERGE tienen una mucosa endoscópicamente normal, por lo que se aconseja tomar biopsias sistemáticamente.

En cuanto a otras hay que tener en cuenta:

- El tránsito digestivo superior baritado se utilizará únicamente en aquellos casos en los que sospechemos una malformación anatómica, congénita o adquirida (membranas, estenosis, malrotaciones, etc.), no estando indicado su uso rutinario.
- La ecografía es un procedimiento inocuo, pero la detección de episodios de RGE durante la exploración no permiten cuantificar la dimensión real del mismo.
- La manometría es útil únicamente cuando se sospecha una alteración en la motilidad esofágica.

6. TRATAMIENTO

6.1. Tratamiento médico

Antes de iniciar el tratamiento del frecuente reflujo gastroesofágico infantil se requiere previamente realizar una profunda valoración de la anamnesis y exploración del paciente, para poder discernir entre:

- Regurgitaciones frecuentes del “niño feliz”, sin acompañarse de otra sintomatología ni repercusiones clínico-nutricionales, y que no requieren medidas terapéuticas ni pruebas complementarias. El cuadro desaparece de forma espontánea antes de los dos años de edad.

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en niños con manifestaciones clínicas importantes. Estos pacientes precisan un abordaje terapéutico dietético-médico oportuno.
- Los objetivos del tratamiento de la ERGE son:
 - Mejorar los síntomas, disminuyendo el número de episodios de reflujo y el tiempo de contacto del material refluido, evitando el daño de la mucosa esofágica.
 - Curación de las lesiones hísticas locales en esófago o vías respiratorias.
 - Evitar las complicaciones.

Para conseguirlos se dispone de medidas generales, dietéticas, posturales, medicamentosas (antiácidos, antisecretores) y quirúrgicas.

- **Consejos generales y dietéticos:**
 - En los niños menores de dos años con ERGE, se aconseja mantener la lactancia materna a demanda en niños que tomen pecho y evitar la sobrealimentación en niños alimentados con fórmulas infantiles. Se ha de valorar, asimismo, la introducción de espesantes en este último grupo.
 - Las fórmulas lácteas “antirregurgitación” (AR) deben conservar su composición base según normas de la ESPGHAN y la legislación vigente (en la Comunidad Europea, el contenido espesante debe ser inferior a 2 g/100 ml). Los espesantes más utilizados son: goma guar, derivados de la celulosa, harinas de algarroba o diferentes cereales (arroz y maíz).
- **Tratamiento postural:**
 - En lactantes, se desaconseja recurrir a medidas posturales (elevación de la cabeza, decúbito lateral, prono, etc.). Dichas medidas aumentan el riesgo de desarrollar un síndrome de muerte súbita del lactante.
 - En niños mayores con ERGE se puede considerar la elevación de la cabecera de la cama (unos 30°) y/o la posición para dormir en decúbito lateral izquierdo.
- **Otras medidas no farmacológicas** (masaje, prebióticos, probióticos, fitoterapia y medicinas alternativas) están desaconsejadas.
- **Tratamiento farmacológico.** En el momento actual, los antisecretores deben ser recomendados como medicación de primera

línea en la ERGE. Su objetivo es reducir la acidez gástrica y por ende del material refluido a esófago-boca y tracto respiratorio. Se han de prescribir durante 4-8 semanas, con reevaluación clínica posterior. No se aconseja utilizar antisecretores en pacientes con RGE madurativo ni en pacientes con síntomas extraesofágicos (tos, sibilancias, asma, etc.) que no tengan sintomatología digestiva.

6.1.1. Supresores de ácido

Inhibidores de la bomba de protones (IBP)

Disminuyen la secreción de ácido por medio de la inhibición de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa, situada en la membrana apical de la célula parietal gástrica. Asimismo, inhiben de forma secundaria la acción de la gastrina, de la histamina y de los agentes muscarínicos. Han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de la esofagitis erosiva por RGE frente a otros tratamientos.

Bloqueantes de los receptores H_2 de la histamina

Son menos eficaces que los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los bloqueantes H_2 actúan disminuyendo la secreción ácida, inhibiendo los receptores para la histamina de las células parietales gástricas. No logran disminuir el número de episodios de RGE ni su duración, pero neutralizan la acidez del material refluido. Están indicados como primera opción si los IBP están contraindicados o no estén disponibles.

6.1.2. Antiácidos

Actúan neutralizando la acidez gástrica, mejorando la presión del esfínter esofágico inferior (EEI) y depurando la acidez esofágica, con

lo que reducen los síntomas de pirosis y dolor, alivian la esofagitis y previenen los síntomas respiratorios desencadenados por el ácido. El tratamiento con altas dosis de hidróxido de aluminio y magnesio ha demostrado ser tan efectivo como la cimetidina para el tratamiento de la esofagitis péptica; sin embargo, estos tratamientos pueden elevar los niveles de aluminio y magnesio en plasma provocando osteopenia, anemia microcítica, neurotoxicidad o estreñimiento, por lo que únicamente deben recomendarse en tratamientos a corto plazo, nunca como tratamiento crónico.

6.1.3. Procinéticos

El papel de los procinéticos ha quedado relegado a un plano secundario en el tratamiento de la ERGE, ante la escasez de pruebas de eficacia de algunos fármacos de este grupo, o por su bajo perfil de seguridad.

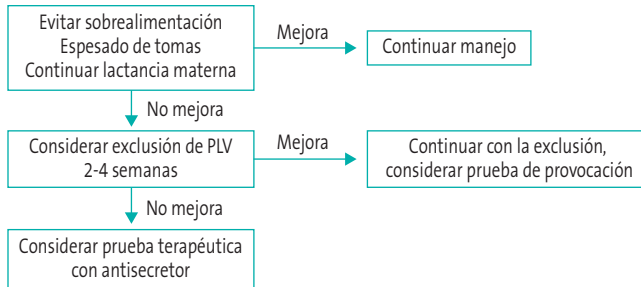
6.1.4. Agentes de barrera: sucralfato

Complejo formado por octasulfato de sacarosa e hidróxido de polialuminio, estimula la formación de prostaglandinas en la mucosa gástrica, creando una acción citoprotectora al poder adherirse a superficies inflamadas o erosionadas. Resulta de utilidad en el reflujo alcalino duodenogástrico.

6.2. Tratamiento quirúrgico

Las indicaciones más frecuentes de tratamiento quirúrgico son: insuficiente control de los síntomas con el tratamiento médico, necesidad de tomar medicación permanentemente, manifestaciones respiratorias graves claramente relacionadas con el RGE, esófago de Barret, pacientes con ERGE y problemas neurológicos graves o

Figura 1. Algoritmo para el manejo de la ERGE en lactantes



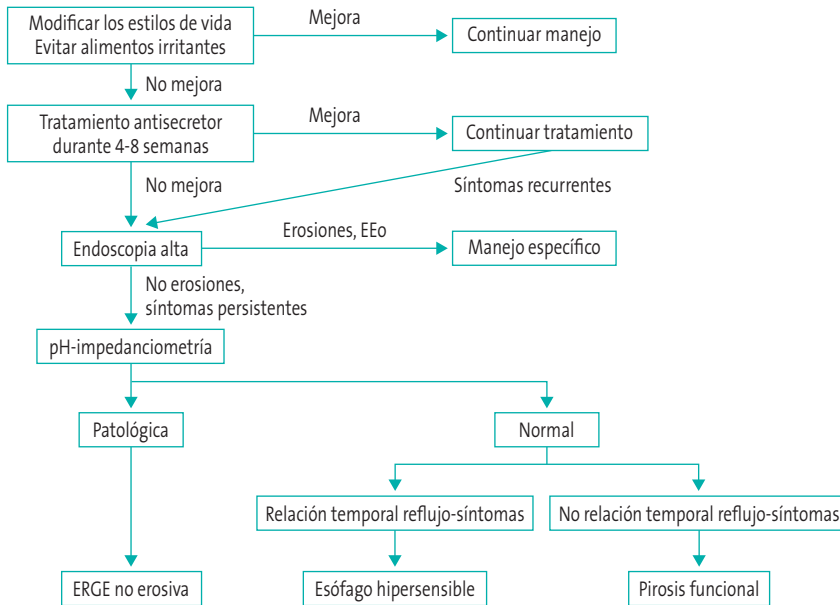
Modificado de: Grupo de Trabajo ESPGHAN.

fibrosis quística. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son: mejoría sintomática, curación de las lesiones hísticas y evitar las complicaciones del tratamiento médico prolongado. Se ha propuesto que la cirugía (abierta o laparoscópica) mediante la técnica más empleada (funduplicatura de Nissen) podría ser una buena alternativa al tratamiento médico, pero no es claramente más eficaz y no está exenta de morbilidad.

7. RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS SEGÚN EDAD (Figs. 1 y 2)

- Las regurgitaciones del lactante “feliz” sin otra sintomatología no requieren tratamiento. El pediatra debe convencer a los padres de que el niño no precisa exploraciones complementarias y que lo más probable es que desaparezcan de forma espontánea hacia los 12-24 meses de edad.
- Los lactantes menores de 12 meses con ERGE pueden beneficiarse de medidas conservadoras tales como evitar la sobrealimentación o el espesado de las tomas. Si el proceso no mejora, se hará una prueba con dieta de exclusión de PLV. Si la exclusión no es fructífera, se hará una prueba terapéutica con antisecretores durante 4-8 semanas.
- En los niños mayores de dos años con ERGE, se aconsejará en primera instancia una modificación de los estilos de vida (evitar alimentos irritantes, combatir sobrepeso/obesidad). Si el paciente no mejora, se hará una prueba terapéutica con antisecretores durante 4-8 semanas. Si no hay mejoría clínica, se derivará al paciente a una consulta específica hospitalaria, desde donde se valorará la realización de una endoscopia, con la finalidad de confirmar la presencia de esofagitis erosiva o de esofagitis eosinofílica. La pH-impedanciometría se planteará ante refractariedad clínica o no visualización de erosiones, para descartar la posibilidad de tres procesos: esofagitis no erosiva, pirosis funcional y esófago hipersensible.
- La cirugía se planteará a cualquier edad, ante ERGE grave y refractaria al tratamiento médico.

Figura 2. Algoritmo para el manejo de la ERGE en niños mayores de dos años



Modificado de: Grupo de Trabajo ESPGHAN.

BIBLIOGRAFÍA

- Argyrou A, Legaki E, Koutserimpas C, Gazouli M, Papaconstantinou I, Gkiokas G, et al. Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World J Clin Cases*. 2018; 6: 176-82.
- Armas H, Ortigosa L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. En: Polanco I, ed. *Atlas de Gastroenterología Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2014. p. 49-60.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Kahrilas PJ, Kantar A, Rubin BK, Weinberger M, et al. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019; 156: 131-40.
- Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS, Guideline Development Group. Gastro-esophageal reflux disease in children: NICE guidance. *Br Med J*. 2015; 350: g7703.
- Lauriti G, Lisi G, Lelli Chiesa P, Zani A, Pierro A. Gastroesophageal reflux in children with neurological impairment: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2018; 34: 1139-49.
- Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. *Pediatrics*. 2013; 131: e1684-95.
- Martín J, Pujol G. pH-metría esofágica e impedanciometría esofágica. En: Argüelles F, Bautista A, Martínez MJ, Varea V, eds. *Técnicas para el diagnóstico en Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica*. Madrid: Ergon; 2015. p. 87-99.

- Quitadamo P, Papadopoulou A, Wenzl T, Urbonas V, Kneepkens CM, Roman E, et al. European pediatricians approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 505-9.
- Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children with Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 65: 242-64.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66: 516-54.