

Controversias en el manejo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, un análisis crítico.

Autores:

Dra. Maristela Fernández ¹
Dra. Dayana Barba ¹
Dr. Ricardo Chanis Águila ²

Recibido para publicación: 9 de diciembre del 2015

Aceptado para publicación: 14 de enero del 2016

Resumen

Introducción: La enfermedad por reflujo gastroesofágico está presente cuando el reflujo del contenido gástrico provoca síntomas y/o complicaciones. Se presenta con frecuencia suficiente como para superar la capacidad defensiva de la mucosa esofágica y provocar un cuadro con sintomatología variable, típica o atípica, con repercusiones clínicas, provocando ocasionalmente esofagitis (0,5%) y/o estenosis esofágicas (0,1%).

Objetivo: Identificar la existencia de controversias en el abordaje en los pacientes que se sospecha o están diagnosticados con esta enfermedad.

Material y Métodos: Se diseñó una encuesta de opinión tipo cuestionario, anónima y de participación voluntaria. Se realizaron 105 encuestas a pediatras de atención hospitalaria, policlínica / centro de salud, subespecialista y residentes de pediatría de instituciones públicas del país. **Resultados:** El 88% de los encuestados utilizaría algún examen de gabinete para confirmar el diagnóstico inicial de ERGE. La primera línea de manejo del ERGE son los cambios en el estilo de vida y seguimiento, esta fue señalada como la correcta en un 31% de los encuestados. El 49% utilizaría los inhibidores de bomba de protones para el manejo de la esofagitis lo que si respalda el manejo actual recomendado por la NASPGHAN.

Conclusiones: Los resultados muestran una variabilidad en las conductas diagnósticas y terapéuticas que adoptan los médicos en el abordaje clínico. Es importante proponer un manejo estandarizado de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con el fin de aunar criterios y llegar al diagnóstico sin el progreso a las complicaciones de esta enfermedad.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, esofagitis, inhibidores de bomba de protones, terapia antisecretora.

¹ Residente de Pediatría. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá. Correo electrónico: dayana_70@hotmail.com

¹ Residente de Pediatría. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá. Correo electrónico: maristela_f@hotmail.com

² Pediatra Gastroenterólogo. Hospital del Niño José Renán Esquivel, Panamá.

Abstract

Introduction: The gastroesophageal reflux disease is present when the reflux of stomach contents causes symptoms and / or complications. It occurs frequently enough to overcome the defensive capacity of the esophageal mucosa and cause a variable, typical or atypical symptoms, with clinical implications, occasionally causing esophagitis (0.5%) and / or esophageal stenosis (0.1%).

Objective: To identify the existence in the approach to patients suspected or are diagnosed with this disease.

Material and Methods: An opinion poll questionnaire, anonymous and voluntary participation type was designed. We did 105 surveys including hospital care pediatricians, Polyclinic / health center, subspecialist pediatric, residents in all public medical institutions. Results: 88% would use a test or exam to confirm the initial diagnosis of GERD. The first line of management of GERD are changes in lifestyle, this was designated as correct by 31% of respondents. 49% would use proton pump inhibitors for the management of esophagitis which supports the current management recommended by the NASPGHAN.

Conclusions: The results show inconsistency in the diagnostic and treatment practices adopted by physicians in the clinical approach. It is important to propose a standardized management of gastroesophageal reflux disease in order to build consensus and reach a diagnosis without progress to complications of this disease.

Keywords: Gastroesophageal reflux disease, esophagitis, proton pump inhibitors, antisecretory

Introducción

El reflujo gastroesofágico se define como el paso del contenido gástrico hacia el esófago con o sin regurgitación y vómito. Es un proceso fisiológico normal que ocurre varias veces al día. La mayoría de los episodios de RGE en individuos sanos duran menos de 3 minutos, ocurren en el período postprandial, y causan pocos o ningún síntoma. En contraste, la ERGE está presente cuando el reflujo del contenido gástrico provoca síntomas y / o complicaciones.¹ El reflujo gastroesofágico ocurre en más de dos tercios de los lactantes menores de 1 año de edad, pero el reflujo patológico sólo se presenta en 1 de cada 300 lactantes. Es una entidad que se autolimita y que generalmente se resuelve entre los 6 y 12 meses, sin embargo 1% de los lactantes mayores de 1 año de edad continua con regurgitaciones.²

Estudios poblacionales sugiere que ERGE es poco común en Asia Oriental con una prevalencia de 8.5%, en comparación a Europa occidental y Norte América en donde

la prevalencia actual de la ERGE estimada es de 10-20, 6%³

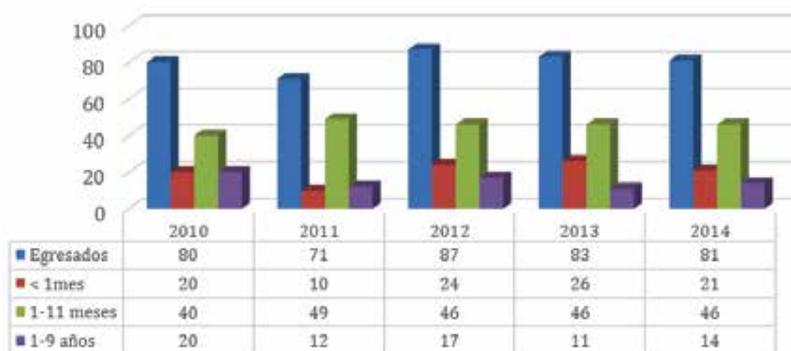
La regurgitación es la expresión clínica de un episodio de reflujo gastroesofágicos, en el que se alcanza la laringe. Para prevenir el paso retrógrado continuo existen elementos anatómicos y funcionales que conforman la barrera antirreflujo. El ángulo de His, los pilares del diafragma, ligamento frenoesofágico y sobre todo la porción intraabdominal del esófago distal que conforman los elementos anatómicos. El esfínter esofágico inferior es una zona de alta presión que constituye el elemento funcional, manteniendo en condiciones de reposo una presión basal elevada.⁴

La valoración inicial debe ir dirigida a una adecuada anamnesis y exploración clínica. En lactantes con historia de vómitos copiosos o regurgitaciones constantes con repercusión en su desarrollo pondo-estatural debe abordarse la historia dietética en la que se indague sobre

sibilancias, fiebre, sangrado digestivo alto. Dentro de los signos se encuentran la esofagitis, estenosis esofágica, inflamación laríngea, neumonías recurrentes, apnea y eventos aparentes que amenazan la vida.

No hay estudios en Panamá sobre la prevalencia de enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, sin embargo según datos de registros médicos del Hospital del Niño José Renán Esquivel, la mayor prevalencia se encuentra en el grupo de 1-11 meses, y de segundo lugar se encuentra el grupo etario de menores de 1 mes (Gráfica 1). No debemos olvidar que es fisiológico el reflujo en las primeras etapas de la vida y que la enfermedad debe ser sospechada cuando se presentan síntomas o signos de alarma.

Gráfica 1. Prevalencia de ERGE en Hospital del Niño José Renan Esquivel (Año 2010-2014)



Fuente: Departamento de registros médicos y estadísticas, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, 2010-2014

Objetivo General

1. Identificar la existencia de controversias en el abordaje y manejo de los pacientes que se sospecha o tienen diagnosticado enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Objetivos Específicos

1. Establecer cuál es el manejo inicial que se brinda actualmente a los pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico.
2. Identificar cual es el manejo ofrecido en casos de esofagitis.
3. Conocer la frecuencia de consulta de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y cómo actúan los médicos en su práctica diaria.

Material y Métodos

Para la recolección de datos se diseñó una encuesta de opinión tipo cuestionario, anónima y de participación

voluntaria dirigida a los médicos que se enfrentaban a esta entidad clínica y que trabajaban en diferentes instituciones del país. Para conocer como actuarían los médicos en su práctica diaria se preguntó sobre: como confirmarían el diagnóstico inicial en un paciente que se sospecha ERGE, así como su manejo inicial en un paciente con diagnóstico ya confirmado, las intervenciones nutricionales en niños menores de 1 años, el cambio de posición más recomendado, en caso de ERGE con esofagitis el tratamiento indicado y la frecuencia de la consulta de esta enfermedad.

Se realizaron 105 encuestas a médicos pediatras de atención hospitalaria, de policlínica/ centro de salud, pediatras subespecialistas y médicos residentes de pediatría de instituciones públicas del país.

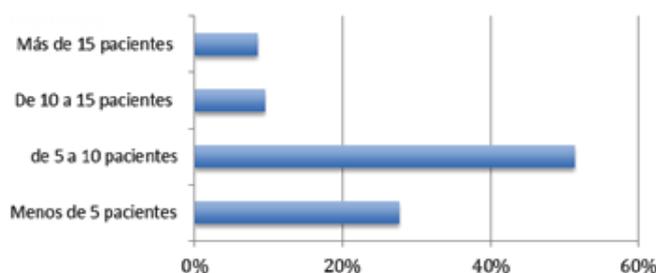
Resultados y análisis

De las 105 encuestas entregadas, todas fueron llenadas y devueltas.

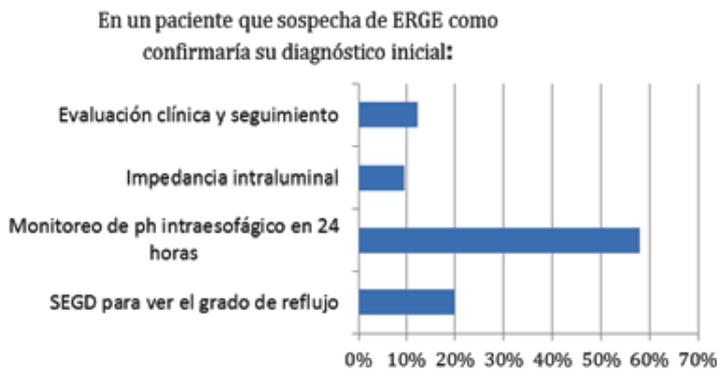
Discusión

De los 105 encuestados un 51% respondió que en un mes atiende de 5 a 10 (5-10%) pacientes con ERGE. Según nuestra revisión, en Latinoamérica, la presencia de reflujo gastroesofágico (RGE), es motivo frecuente de consulta en pediatría, 8 al 40% del total de consultas, la prevalencia de ERGE

¿Cuántos pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico ve en su consulta en un mes?



Gráf.1 Respuesta sobre la frecuencia de pacientes con ERGE que llegan a su consulta en un mes.



Gráf. 2. Respuesta sobre el diagnóstico inicial en un paciente que se sospecha de ERGE.

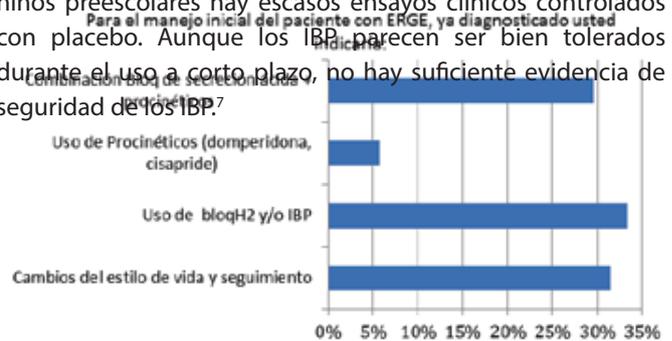
Las guías de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) indican que en lactantes con regurgitación recurrente, la historia clínica y el examen físico teniendo en cuenta los signos y síntomas de alarma son suficientes para establecer el diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico. El diagnóstico se realiza frecuentemente de forma clínica basado en los síntomas y signos.¹ El monitoreo del pH esofágico proporciona una medida cuantitativa de la exposición esofágica al ácido con rangos normales establecidos, pero la gravedad de reflujo ácido patológico no se correlaciona consistentemente con la gravedad de los síntomas o complicaciones demostrables. En los niños con documentada esofagitis, la monitorización del pH esofágico normal sugiere un diagnóstico diferente de la ERGE⁷. Por lo que este método es útil para evaluar la eficacia de la terapia antisecretora. Puede ser útil para correlacionar los síntomas (por ejemplo, tos, dolor en el pecho) con episodios de reflujo ácido, y seleccionar aquellos niños con sibilancias o síntomas respiratorios en la que el reflujo ácido puede ser un factor agravante.¹

La impedancia intraesofágica multicanal con medición de pH, mide la frecuencia y duración de eventos de reflujo ácido, débilmente ácido o no ácido en el esófago a través de una sonda⁸. La combinación de IIM/pH con monitorización simultánea de los síntomas usando video, polisomnografía o manometría ha demostrado ser útil para correlacionar síntomas entre los episodios de reflujo con apnea, tos y otros síntomas respiratorios y de comportamiento.^{9,10} La esófago-gastroduodenoscopia permite la visualización y biopsia de epitelio esofágico. Indicada para evaluar la presencia de esofagitis, para el diagnóstico diferencial con la esofagitis eosinofílica y/o

detección de complicaciones relacionadas con la enfermedad por reflujo gastroesofágico.¹¹

La radiografía contrastada con bario tiene una sensibilidad 29-65% y especificidad 21 a 83%. No discrimina RGE fisiológico del patológico. Se utiliza para el diagnóstico diferencial de enfermedad por reflujo gastroesofágico con algunas entidades como hernia hiatal, desórdenes de deglución y motilidad, estenosis esofágica, obstrucciones pilóricas, duodenales, malrotación.¹² En la pregunta, para el manejo inicial del paciente con ERGE, ya diagnosticado usted indicaría : Un 31% de los encuestados señalan como manejo inicial cambios en el estilo de vida y seguimiento, el tratamiento de la ERGE debe ser individualizado y diferente en función a la edad, la sintomatología y la existencia o no de complicaciones (Gráfica 3).

En el lactante el manejo conservador se enfoca en mejorar las técnicas de alimentación, la posición, el espesamiento y cantidad de fórmula. El abordaje de la NASPGHAN en un lactante con regurgitación recurrente y pérdida de peso está dado por cambios en el estilo de vida y seguimiento antes de iniciar terapia farmacológica. De los encuestados, un 33 % utilizaría bloqueadores de receptores de histamina 2 o inhibidores de bomba de protones. En una revisión sistemática sobre la eficacia de los IBP se concluye que no son eficaces para reducir los síntomas de ERGE en lactantes. En niños preescolares hay escasos ensayos clínicos controlados con placebo. Aunque los IBP parecen ser bien tolerados durante el uso a corto plazo, no hay suficiente evidencia de seguridad de los IBP.⁷



Gráf.3 Respuesta sobre el manejo inicial del paciente con ERGE ya diagnosticado.

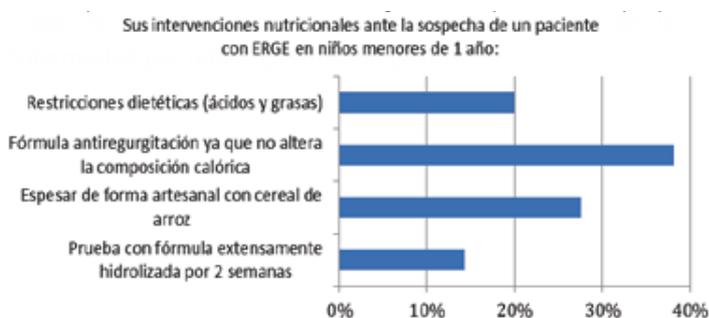
La prueba terapéutica utilizando 2 semanas con IBP carece de especificidad y sensibilidad para su uso en la práctica clínica. En niños mayores o adolescentes con síntomas sugestivos de ERGE, un ensayo con los IBP empírico estaría

En un estudio aleatorizado en infantes, usando dosis de ranitidina de 2 mg/kg/dosis vía oral, se observó una reducción del tiempo en el que el pH gástrico alcanzó <4.0 en 44% de los pacientes, cuando se utilizó ranitidina dos veces al día y en 90% de iguales cifras cuando se administró tres veces al día.¹⁴ Hay estudios que mencionan que la eficacia de los antagonistas de los receptores histamina 2 (ARH2) en pacientes con esofagitis leve es mayor que en aquéllos con esofagitis grave.¹⁵ La taquiflaxia temprana que se desarrolla con el uso de los mismos es un inconveniente para su uso crónico.¹

Un 6% respondió que utilizaría procinéticos (domperidona y cisapride). Estos tienen un rol limitado en el manejo de ERGE por razones de seguridad y eficacia limitada. El uso de estos medicamentos debe considerarse únicamente en pacientes seleccionados que tienen problemas con el vaciamiento gástrico, como gastroparesia, que contribuya a ERGE. En una revisión sistemática, no se apoyó el uso de metoclopramida, cisaprida o domperidona para el tratamiento de ERGE.⁸ Debido a que la cisaprida se ha asociado con arritmias cardíacas y muerte súbita, motivo por el que ha sido discontinuada en algunos países, como Estados Unidos de América y Canadá, desde el año 2000.⁸

Un 30% utilizaría combinación de bloqueadores de secreción ácida más procinéticos. Los estudios clínicos de cisaprida en niños con ERGE mostraron una reducción significativa en el índice de reflujo pero con una reducción en los síntomas menos consistente.¹⁶ Sin embargo se ha encontrado el efecto de cisaprida para producir una prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma, un hallazgo que aumenta el riesgo de muerte súbita¹⁷, su uso estaba restringido a los programas de acceso limitado supervisados por un gastroenterólogo pediátrico.

En Panamá, el Ministerio de Salud (MINSa) a través de la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas canceló todos los registros sanitarios vigentes de los productos que contienen el principio activo cisaprida. La información fue publicada en la Resolución N° 454 del 18 de septiembre de 2015, de la Gaceta Oficial 27885. Con el domperidone se han descritos efectos secundarios igual que la cisaprida con más efectos sobre el sistema nervioso central, arritmias ventriculares grave, igualmente puede prolongar el intervalo QTc y ocasionar trastorno electrolítico significativo



Gráf.4 Respuesta sobre intervenciones nutricionales ante la sospecha de ERGE en menores de 1 año.

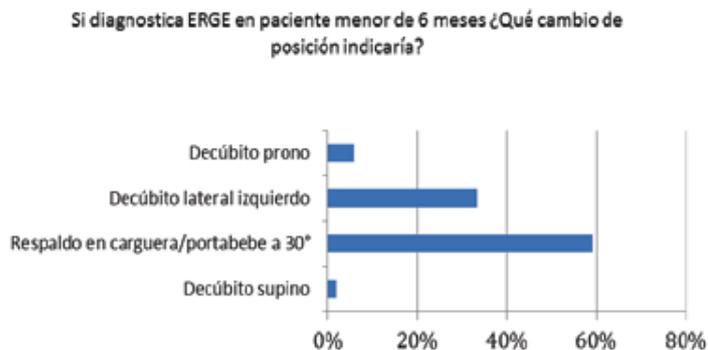
La intervención nutricional más utilizada según los encuestados (Gráfica 4), correspondió con un 38% a la utilización de la fórmula anti regurgitación (AR), un 28% indicaría espesamiento de la fórmula con cereal de arroz, un 20% recomendaría restricción de la dieta, (Ácidos y grasos) y en menor porcentaje, 14%, iniciaría fórmula extensamente hidrolizada por 2 semanas.

El espesamiento de la alimentación mediante fórmulas anti regurgitación es una medida ampliamente difundida pero de la que existen pocos datos consistentes sobre su eficacia.⁴ Las fórmulas AR contienen una densidad de energía, osmolaridad, proteínas, calcio y ácidos grasos adecuados a las necesidades nutricionales de un lactante, mientras que una fórmula con espesante artesanal tiene una mayor densidad energética de la necesaria.¹

El uso de una fórmula espesada (o fórmulas anti-regurgitación comerciales) puede disminuir la regurgitación visible pero no resulta en una disminución medible en la frecuencia de los episodios de reflujo esofágico, demostrado por estudios de pH/MII.¹⁸ Las fórmulas artesanales disminuyen el tiempo de tránsito gástrico.

Sin embargo, según la revisión realizada un gran número de pacientes se beneficia de la fórmula extensamente hidrolizada ya que los síntomas son similares en la primera etapa con los de la alergia a la proteína de leche de vaca por lo que un ensayo durante 2-4 semanas con esta fórmula nos ayudaría a confirmar o descartar esta entidad.¹⁹

Las comidas ricas en grasa reducen la presión del esfínter esofágico inferior, pero pocos estudios han evaluado el impacto en mejorar los síntomas del ERGE en los lactantes o



Gráf.5 Respuesta sobre la posición más indicada en menores de 6 meses con ERGE

De los encuestados, un 59% indican el respaldo en carguera o portabebés con respaldo a 30° (Gráfica 5), que según NASPGHAN exacerba el reflujo por lo que debe evitarse,²¹ 33% indicarían la posición decúbito lateral izquierdo. La posición decúbito supina que indicaron en un 2% de los encuestados, realmente aumenta el índice de reflujo en comparación al de decúbito prono.²²

La preocupación respecto de la asociación entre el decúbito prono, que correspondió a un 6% de las respuestas, y el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) requirió revalorar los beneficios y riesgos de tal posición para el manejo del reflujo. El estudio epidemiológico nórdico de SMSL, demostró que el Odds Ratio de mortalidad para SMSL fue 10 veces mayor en lactantes que dormían en decúbito prono y tres veces mayor en lactantes que dormían en posición decúbito lateral, comparados con lactantes que dormían en posición supina.^{23,24} El monitoreo de pH esofágico y el combinado monitoreo de pH / IIM muestran que el reflujo es cuantitativamente similar en el decúbito lateral izquierdo y en prono. EL reflujo medido en estas 2 posiciones es menor que en el decúbito lateral derecho y supino.^{25,26}



Gráf.6 Respuesta sobre el tratamiento indicado en ERGE con esofagitis

El uso de inhibidores de bomba de protones fue la respuesta más frecuente (Gráfica 6), en un 49%, coincidiendo con las recomendaciones de las guías NASPGHAN por su eficacia para mantener pH<4 por períodos más largos e inhibir la secreción de ácidos luego de comidas.²⁷ Los estudios demuestran que en niños con esofagitis erosiva los IBP proveen una curación entre 78-95%, con una duración del tratamiento de 8 semanas y de 94-100% con 12 semanas de tratamiento. Los síntomas mejoraron en 70-80% del grupo tratado durante 12 semanas.^{28,29} Los IBP han demostrado su eficacia en niños con esofagitis grado 3 y 4, aun cuando en algunos la esofagitis había sido refractaria al tratamiento con ARH2, agentes procinéticos y cirugía antirreflujo.²⁷

En niños y adultos hay más estudios randomizados y controlados que demuestran la superioridad de los inhibidores de bomba de protones sobre los antagonistas de receptores de histamina 2 en mejorar los síntomas y la esofagitis, produciendo cicatrización más rápida en gastritis erosiva y mantener la remisión de la esofagitis.³⁰ El 28% recomendó el uso de bloqueadores de histamina H2, según la NASPHGAN produce alivio de los síntomas y curación de la mucosa sin embargo no se recomienda su utilización de forma crónica por su desarrollo de taquiflaxia después de 6 semanas.¹

EL 16 % respondió uso de procinéticos más terapia antisecretora y un 8% recomienda funduplicatura sino mejora en 8 semanas. La cirugía está reservada para pacientes con falla de tratamiento médico, dependencia a largo plazo del mismo, falta de adherencia al tratamiento y complicaciones que amenacen la vida y pacientes con daño pulmonar asociado a aspiraciones por ERGE.¹

Conclusiones

Los resultados muestran una considerable variabilidad en las conductas diagnósticas y terapéuticas que adoptarían los médicos encuestados en el abordaje clínico de los niños que consultan por enfermedad por reflujo gastroesofágico. Llama la atención que más de la mitad de los encuestados atiende de 5 a 10 pacientes en un mes, tomando en cuenta que se atiende un promedio de 26 a 30 pacientes diarios en la consulta pediátrica, se puede concluir que la cantidad de pacientes que tienen ERGE

La mayoría de los encuestados utilizaría exámenes de gabinete para el diagnóstico de ERGE, sin embargo estos deben ser usados de una manera considerada para detectar complicaciones, establecer una causal de relación entre el reflujo y los síntomas, evaluar la eficacia del tratamiento y para excluir otras condiciones, por lo que se ahorrarían recursos innecesarios. Podemos concluir que es importante proponer un manejo estandarizado de la enfermedad por reflujo gastroesofágico con el fin de aunar criterios y llegar al diagnóstico sin el progreso de la enfermedad a las complicaciones con el tratamiento adecuado que ha demostrado ser eficaz según los estudios revisados en esta publicación.

Referencias

- Vandenplas Y, Rudolph CD, DiLorenzo C et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(4):498-547.
- Diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico y de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en pediatría en el primer y segundo nivel de atención. CENETEC. Mexico 2014.
- Esposito C, Roberti A, Turrà F et al. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics.* 2015; 6: 1-8.
- Espín Jaime B, Salazar Quero JC, Rodríguez Martínez A. Regurgitaciones. Argüelles Martín F. En *Decisiones en Gastroenterología Pediátrica*. 1ª ed. Ergon Ed. España. 2013.
- Armas H, Ortigosa L. Reflujo gastroesofágico y esofagitis en niños. SEGHN. En *Tratamiento en gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica*. 2ª ed. Ergón Ed. 2008. p. 9-24.
- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(2):150-4.
- Lee JH, Kim MJ, Lee JS, Choe YH. The effects of three alternative treatments strategies after 8 weeks of proton pump inhibitor therapy for GERD in children. *Arch Dis Child* 2011; 96(1):9-13
- Winter H, UK Li B, Hoppin AG. Management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents. UpToDate 2016.
- Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(2):119 – 36.
- Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterology & Motility.* 1991; 3 (3):151 – 62.
- Mandel ED, Ashforth C, Daugherty K. Pediatric GERD diagnosis and management. *Clinician Review.* Mayo 2013.
- Simanovsky N, Buonomo C, Nurko S. The infant with chronic vomiting: the value of the upper GI series. *Pediatr Radiol* 2002;32(8):549 – 50. discussion 551.
- 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): 514-520
- Sutphen JL, Dillard VL. Effect of ranitidine on twenty-four-hour gastric acidity in infants. *J Pediatr* 1989;114(3):472 – 4.
- Sabesin SM, Berlin RG, Humphries TJ, Bradstreet DC; Walton-Bowen KL, Zaidi S. Famotidine relieves symptoms of gastroesophageal reflux disease and heals erosions and ulcerations. Results of a multicenter, placebo-controlled, dose-ranging study. USA Merck Gastroesophageal Reflux Disease Study Group. *Arch Intern Med* 1991;151(12):2394 – 400.
- Dalby-Payne JR, Morris AM, Craig JC. Meta-analysis of randomized controlled trials on the benefits and risks of using cisapride for the treatment of gastroesophageal reflux in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18 (2):196 – 202.
- Perrio M, Voss S, Shakir SA. Application of the Bradford Hill criteria to assess the causality of cisapride-induced arrhythmia: a model for assessing causal association in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2007; 30 (4):333 – 46.
- Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 1987; 110(2): 181-6
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F et al. Gastroesophageal reflux and cow's milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(3):822 – 7.
- Kaltenbach T, Crockett S, Gerson LB. Are lifestyle measures

23. Oyen N, Markestad T, Skaerven R et al. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: the Nordic Epidemiological SIDS Study. *Pediatrics* 1997; 100 (4): 613 – 21.
24. Adams EJ, Chavez GF, Steen D, Shah R, Iyasu S, Krous HF. Changes in the epidemiologic profile of sudden infant death syndrome as rates decline among California infants: 1990–1995. *Pediatrics* 1998; 102(6): 1445 – 51.
25. Katz LC, Just R, Castell DO. Body position affects recumbent postprandial reflux. *J Clin Gastroenterol* 1994; 18 (4):280 – 3.
26. Khoury RM, Camacho-Lobato L, Katz PO, Mohiuddin MA, Castell DO. Influence of spontaneous sleep positions on nighttime recumbent reflux in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (8): 2069 – 73.
27. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS et al. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Suppl 2): S1–31.
28. Tolia V, Fitzgerald J, Hassall E, Huang B, Pilmer B, Kane R 3rd. Safety of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (Suppl 4): S300 – 7.
29. Boccia G, Manguso F, Miele E, Buonavolontà R, Staiano A. Maintenance therapy for erosive esophagitis in children after healing by omeprazole: is it advisable? *Am J Gastroenterol* 2007; 192 (6):1291 – 7.
30. Hassall E, Israel D, Shepherd R et al. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements. International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr* 2000; 137 (6): 800–7.