

Reflujo gastroesofágico en niños

Alfredo Larrosa Haro*

Instituto de Nutrición Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (UDG), Guadalajara, Jal.

Resumen

El reflujo gastroesofágico (RGE) fisiológico es el paso del contenido gástrico al esófago, ocurre en dos tercios de lactantes sanos y se resuelve entre los 9-12 meses de edad. Cuando origina síntomas o complicaciones se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y se acompaña de desmedro, anemia, apnea, estridor u otros síntomas respiratorios crónicos, asma, neumonía recurrente o problemas del sueño. El diagnóstico de ERGE incluye: serie esófago-gastro-duodenal, endoscopia alta y medición del pH esofágico. En casos especiales requieren estudios de motilidad esofágica y medicina nuclear. El reflujo fisiológico se maneja con posición en decúbito dorsal con la cabecera levantada 30-35°, la fórmula fraccionada en intervalos de 3 h y fórmulas antirreflujo con viscosidad aumentada. No se recomienda el uso sistemático de procinéticos. Los inhibidores de bomba de protones (IBP) y antagonistas de receptores H_2 de histamina son eficaces para el manejo de la ERGE; suprimen la producción de ácido evitando su capacidad de producir lesión ácido-péptica al esófago o al epitelio respiratorio. La cirugía está indicada en ERGE crónica recurrente, en mayores de 5 años de edad, con esofagitis erosiva dependiente de IBP, enfermedad respiratoria crónica y en pacientes seleccionados de grupos de riesgo.

PALABRAS CLAVE: Reflujo gastroesofágico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Abstract

Physiological gastro esophageal reflux (GER) is the passage of gastric contents into the esophagus and occurs up 2/3 of normal infants; and, it resolves spontaneously around 9-12 months of age. When GER causes symptoms or complications is considered gastroesophageal reflux disease (GERD) and it is associated to growth impairment, anemia, apnea, wheezing or other chronic respiratory symptoms, asthma, recurrent pneumonia or sleeping problems. Diagnosis of GERD implies studies as upper gastrointestinal series, upper endoscopy and 24 h esophageal pH monitoring; special cases may require motility and nuclear medicine studies. GER may be successfully treated with prone elevated position (30-45°), shortening the feeding intervals to 3 h and anti-GER high-viscosity formulas. The regular use of prokinetic drugs is not recommended. The efficacy of proton pump inhibitors and H_2 histamine receptor antagonists in the treatment of GERD has been demonstrated in children by diminishing de acid secretion of parietal cells, lowering the gastric contents and decreasing its ability to cause peptic-acid damage to the esophagus or to the respiratory tract. Surgical treatment is indicated in chronic recurrent GERD, usually in children 5 years or older with dependent proton pump inhibitor erosive esophagitis, chronic respiratory disease and in risk-selected cases.

KEY WORDS: Gastroesophageal reflux. Gastroesophageal reflux disease.

Correspondencia:

*Alfredo Larrosa Haro
Instituto de Nutrición Humana
Departamento de Clínicas de la Reproducción Humana,
Crecimiento y Desarrollo Infantil
Centro Universitario de Ciencias de la Salud,
Universidad de Guadalajara (UDG)
Guadalajara, Jal.
E-mail: alfredolarrosaharo@hotmail.com

Introducción

El reflujo gastroesofágico (RGE) es el paso del contenido gástrico al esófago, y puede estar o no acompañado de regurgitación o vómito; el RGE es un proceso fisiológico que ocurre en todas las edades pediátricas, en el periodo posprandial por periodos inferiores a 3 min^{1,2}. Cuando el RGE origina síntomas o complicaciones se denomina enfermedad por RGE (ERGE)^{1,2}.

Epidemiología

El RGE ocurre hasta en dos terceras partes de los lactantes sanos durante el primer año de vida y suele resolverse hacia los 9-12 meses de edad (Fig. 1). Una proporción inferior a 5% de los pacientes con RGE presenta síntomas que pueden persistir hasta los 4 años de edad³. La prevalencia de la ERGE no está bien definida en la población general, pero es un motivo frecuente de atención tanto por el pediatra como por el gastroenterólogo pediatra.

Fisiopatología

Los episodios de RGE se suelen presentar durante relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI) cuando ocurren en forma simultánea a una contracción gástrica o a algún evento que incremente la presión intraabdominal; la presión del EEI se encuentra crónicamente disminuida en una pequeña proporción de sujetos con ERGE^{4,5}. Otras alteraciones funcionales asociadas a la ERGE son aclaramiento esofágico insuficiente (que es la habilidad motora del esófago que permite restaurar un pH cercano a 7 después de un evento de RGE), retraso en el vaciamiento gástrico y alteraciones en el control nervioso de los reflejos protectores de la vía aérea y digestiva. Existen evidencias de agregación familiar, en particular en esofagitis erosiva y esófago de Barrett, que sugieren a la herencia como un factor asociado². Los grupos de niños con riesgo aumentado para ERGE incluyen daño neurológico⁶, obesidad⁷, algunas genopatías⁸, atresia esofágica⁹, enfermedad pulmonar crónica¹⁰ y prematurez¹¹.

Diagnóstico

El diagnóstico de RGE, también denominado RGE fisiológico, es clínico y no requiere de estudios de laboratorio y gabinete. Este diagnóstico se establece en niños que, aunque presentan regurgitación y/o vómito,

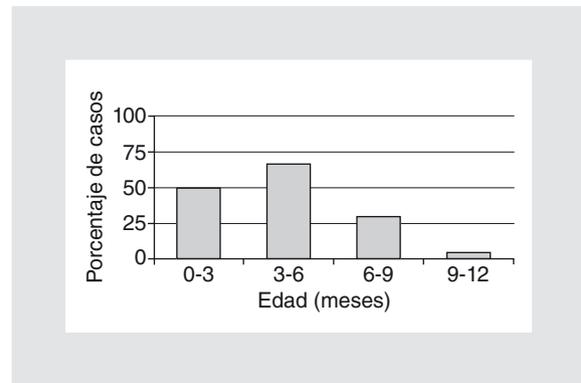


Figura 1. Proporción estimada de lactantes sanos de 1-12 meses de edad con RGE fisiológico manifestado por regurgitaciones o vómitos. Distribución por intervalos de clase de 3 meses^{2,3}.

tienen un crecimiento normal y no manifiestan otro tipo de datos clínicos; el diagnóstico de RGE implica la ausencia de signos de alarma entre los que se pueden incluir retraso en el crecimiento, anemia, apnea, estridor u otros síntomas respiratorios crónicos, asma, neumonía recurrente o problemas del sueño². El diagnóstico del RGE fisiológico es competencia tanto del médico general o familiar como del pediatra o del gastroenterólogo pediatra.

En lactantes con regurgitaciones o vómitos en quienes se identifican signos de alarma el abordaje inicial se enfoca en descartar entidades asociadas a síndrome emético y que no sean ERGE. Algunas condiciones patológicas pueden tener una gran trascendencia clínica y orientar el diagnóstico en otro sentido. Dada la gran cantidad de entidades nosológicas en lactantes que pueden cursar con síndrome emético como una manifestación clínica asociada, el protocolo de diagnóstico diferencial debe ser realizado por el pediatra o por el gastroenterólogo pediatra con un abordaje clínico acucioso. Algunos ejemplos de este ejercicio de diagnóstico diferencial de entidades nosológicas relativamente frecuentes se presentan en la tabla 1. Cuando el clínico esté razonablemente convencido de que no existe una enfermedad subyacente que se asocie a los signos de alarma del paciente se puede proceder al estudio de la ERGE de acuerdo con la edad y la condición del paciente.

El diagnóstico de ERGE en lactantes se sospecha en presencia de signos de alarma. En niños mayores de 5 años de edad el diagnóstico se sospecha por datos clínicos de enfermedad péptica del esófago (ardor o sensación de «quemadura» retrosternal, dolor epigástrico, disfagia y sangrado del tubo digestivo alto o melena). El diagnóstico de ERGE se ratifica con estudios

Tabla 1. Algunas entidades nosológicas frecuentes y sus pruebas de filtro recomendadas en el diagnóstico diferencial del lactante con síndrome emético²

Entidad nosológica	Prueba de filtro
Hiperplasia suprarrenal congénita	Electrólitos séricos
Acidosis tubular renal	Gasometría venosa
Infección urinaria	Examen de orina y urocultivo
Insuficiencia renal	Creatinina sérica
Hepatitis	AST, ALT, GGT
Síndrome hiperamonémico	Amonio sérico
Enfermedades del metabolismo	Tamiz metabólico neonatal ampliado
Alergia a proteínas de leche de vaca	Prueba de supresión/exposición*
Enfermedad crónica	Anemia

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; GGT: γ -glutamil transpeptidasa.

*Prueba de exposición y supresión a proteínas de leche de vaca con evaluación de signos y síntomas en ambas fases.

de gabinete. Es necesario considerar a los grupos de riesgo en quienes existe una mayor probabilidad de ERGE y de complicaciones asociadas, a saber: pacientes con daño neurológico, obesidad, cirugía de esófago (atresia esofágica), fibrosis quística, hernia hiatal o diafragmática, cirugía de acalasia, historia familiar de esofagitis erosiva o de adenocarcinoma esofágico, ya que en ellos se pueden justificar estudios de gabinete de acuerdo con el criterio del clínico.

Debido a la complejidad del espectro clínico de la ERGE, los estudios de gabinete disponibles son diversos y se aplican a preguntas específicas que se realiza el clínico en situaciones concretas y en los diferentes grupos etarios pediátricos. Este protocolo habitualmente es de la competencia del gastroenterólogo pediatra. Un resumen de los principales estudios de gabinete vigentes para valorar a los pacientes pediátricos con sospecha de ERGE se presenta en la tabla 2². Es el clínico quien, en última instancia, debe evaluar los hallazgos de estos estudios para decidir si se puede establecer el diagnóstico de ERGE y, en consecuencia, indicar algún régimen terapéutico.

Tratamiento

Reflujo gastroesofágico fisiológico

Esta condición está presente en la mayor parte de los lactantes sanos y se puede considerar como una etapa normal del desarrollo. El manejo deberá ser dirigido a dar información a los padres en el sentido de

que los síntomas de su hijo o hija son benignos y transitorios y que en la mayor parte de los casos desaparecerán hacia los 9-12 meses de edad. Estos pacientes pueden beneficiarse de la posición corporal, el fraccionamiento de la fórmula y del empleo de fórmulas antirreflujo².

Posición

El decúbito ventral en lactantes disminuye el reflujo ácido evaluado con la medición del pH esofágico al ser comparado con el efecto de la posición dorsal¹². Sin embargo, aunque se especula sobre la fisiopatología, el decúbito ventral y lateral incrementan significativamente el riesgo de muerte súbita, por lo que su uso durante el sueño está contraindicado. El efecto del decúbito dorsal con la cabecera levantada 30-45° tiene una eficacia menor en el tratamiento de la ERGE, pero no se ha identificado como un factor de riesgo de muerte súbita¹³. La posición de los niños menores de 18 meses en sillas portátiles en automóviles favorece la ocurrencia de RGE¹⁴. La elevación de la cabecera en niños mayores de 1 año o en adolescentes no ha sido evaluada en forma completa, pero es probable que sea útil para disminuir el índice de RGE y mejorar los síntomas².

Fraccionamiento de la fórmula

Aunque la información relacionada con esta medida —que implica fraccionar la cantidad total de fórmula

Tabla 2. Utilidad diagnóstica e indicaciones de los estudios de gabinete en la valoración de pacientes pediátricos con sospecha de ERGE²

Estudio	Pregunta	Valor diagnóstico	Desventajas
Serie esófago gastroduodenal	¿Existen alteraciones anatómicas en el tubo digestivo alto e intermedio?	Identifica alteraciones anatómicas como estenosis esofágica, hernia hiatal, obstrucción pilórica, obstrucción duodenal y malrotación intestinal	No es útil para el diagnóstico de RGE o ERGE
Medición del pH esofágico	¿Existe RGE patológico?	Identifica un patrón de acidificación esofágica anormal Permite evaluar la terapia antisecretoria Identifica la asociación temporal de síntomas específicos con episodios de RGE Identifica las esofagitis no asociadas a ERGE	No identifica la concordancia con severidad de los síntomas ni la presencia de complicaciones
Endoscopia alta	¿Existe esofagitis péptica erosiva, esofagitis eosinofílica, esófago de Barrett, úlcera péptica o gastroduodenitis erosiva?	Identifica la mayor parte de los casos de esofagitis erosiva de origen péptico Permite establecer la sospecha de otras entidades nosológicas y ubicar el mejor lugar para tomar una biopsia	Requiere de biopsia esofágica para completar el diagnóstico diferencial entre las lesiones erosivas del esófago
Biopsia	¿Existe esofagitis eosinofílica, esófago de Barrett, adenocarcinoma, infección gástrica por esófago de Barrett o alergia alimentaria?	Es posible ratificar diagnósticos específicos como esofagitis eosinofílica, esófago de Barrett e infección por <i>Helicobacter pylori</i> asociado a úlcera péptica. Permite sospechar alergia alimentaria	No existen datos histopatológicos patognomónicos de esofagitis péptica
Manometría esofágica	¿Existe un trastorno motor del esófago diferente a ERGE?	Permite diagnosticar trastornos motores del esófago como acalasia o espasmo difuso	No es específica ni sensible para diagnosticar RGE o ERGE
Impedancia intraluminal múltiple	¿Existe RGE no ácido?	Identifica al RGE no ácido o levemente ácido Es superior a la medición del pH esofágico en la evaluación temporal de síntomas con episodios de RGE	Se encuentra en fase de investigación clínica
Gammagrama gástrico y pulmonar con Tc99 oral	¿Existe retraso en el vaciamiento gástrico? ¿Existe aspiración a vías aéreas del contenido gástrico?	Puede identificar retraso en el vaciamiento gástrico y aspiración del radioisótopo a las vías respiratorias	No está establecida su sensibilidad y especificidad y no se recomienda como estudio de rutina

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

que espontáneamente ingiere un lactante en 24 h en un mayor número de tomas de menor volumen— es escasa, parece ser una medida útil en el manejo sintomático del RGE¹⁵.

Fórmulas con viscosidad aumentada

El «espesamiento» de las fórmulas con cereal, habitualmente de arroz, se ha empleado en el tratamiento de los síntomas del RGE y de la ERGE desde hace

más de medio siglo. Aunque se ha propuesto que el aumento en la «densidad» o el «mayor peso» de las fórmulas constituyen su efecto antirreflujo, en realidad el efecto clínico que se consigue con la adición de cereal es un aumento en la viscosidad, que es la oposición de un fluido a las deformaciones tangenciales y que se mide por el coeficiente de viscosidad^{16,17}. Al estar en contacto con el pH ácido del estómago la viscosidad se incrementa en forma directamente proporcional al pH. En las fórmulas disponibles actualmente

se ha suprimido aproximadamente la mitad de lactosa, con adición de almidón pregelatinizado de arroz o de maíz, lo que mantiene una densidad energética similar a la de una fórmula láctea para lactantes sanos. El efecto de su empleo es la disminución del índice de RGE medido por una escala clínica, disminución en la frecuencia de trastornos del sueño y de eventos de tos y atragantamiento. Estas fórmulas están indicadas en el manejo sintomático de lactantes con RGE fisiológico, pero también pueden ser empleadas en las otras variedades de ERGE en lactantes¹⁷.

Procinéticos

En las últimas dos décadas se han empleado en niños y adultos con RGE y ERGE diversos fármacos que modifican funciones motoras del tubo digestivo alto al actuar en efectores presinápticos. Sus efectos incluyen incremento de la presión del esfínter esofágico inferior, acortamiento del tiempo de vaciamiento gástrico y aumento de la peristalsis. Los más usados han sido cisaprida, metoclopramida, domperidona, betanecol y eritromicina. Por las evidencias discutibles sobre su eficacia, su toxicidad potencial, efectos secundarios y la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas, grupos de expertos tanto en el terreno pediátrico como de adultos han considerado en consensos recientes que sus desventajas rebasan sus ventajas, por lo que no se recomienda su empleo sistemático en el manejo de ERGE¹⁸⁻²⁶.

Antagonistas de receptores H₂ de histamina

Este grupo de fármacos disminuyen la secreción de ácido clorhídrico por el estómago, mejoran los síntomas de ERGE, tienen un efecto inmediato (30 min), por lo que se pueden usar «en demanda» y son útiles para resolver la esofagitis erosiva. Sus desventajas consisten en que su empleo favorece el rápido desarrollo de taquifilaxia (disminución de la respuesta a un fármaco que obliga a consumir dosis cada vez mayores para conseguir los mismos efectos), que su eficacia es menor que la de los IBP para resolver la esofagitis erosiva, y que puede inducir ginecomastia, incremento de transferasas, cefalea, somnolencia, irritabilidad y movimientos anormales del cuello².

Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son superiores a los antagonistas de receptores H₂ de histamina en su mayor eficacia para resolver

la esofagitis erosiva, en su capacidad de disminuir el pH por debajo de 4, en la disminución en la secreción de jugo gástrico y en el sentido de que no inducen taquifilaxia^{2,27}. Algunas consideraciones para el empleo de IBP son: a) para obtener un efecto óptimo deben ingerirse antes del desayuno; b) la inhibición en la secreción de ácido se alcanza hacia el cuarto día de iniciado el tratamiento; c) la integridad de la capa entérica es indispensable, por lo que las presentaciones farmacéuticas líquidas no son recomendables; d) las dosis requeridas para niños de 1-10 años de edad son considerablemente mayores que las de adolescentes o adultos, y e) el empleo de IBP no se ha aprobado en niños menores de 12 meses^{28,29}. Los IBP aceptados en niños en EE.UU. son omeprazol, esomeprazol y lanzoprazol, y en la Unión Europea los dos primeros². Las dosis recomendadas varían de 1.5-3.5 para omeprazol, 1 mg/kg para esomeprazol y 1-3 mg/kg para lanzoprazol^{2,27-29}. Aunque los IBP se consideran actualmente como la herramienta farmacológica con mayor eficacia para el tratamiento de la ERGE, es importante considerar sus efectos adversos –compartidos con los antagonistas de receptores H₂ de histamina–, que incluyen hipoclorhidria e incremento en el riesgo de neumonía comunitaria, gastroenteritis infecciosa, hiperplasia de células parietales, pólipos gástricos del fondo y enterocolitis necrosante en prematuros³⁰⁻³⁷.

Ante la sospecha endoscópica de esófago de Barrett en un esófago severamente inflamado se recomienda un ciclo de dosis altas de IBP por 12 semanas y repetir la endoscopia y biopsias múltiples para ratificar el diagnóstico. En ausencia de displasia, el seguimiento recomendado con endoscopia y biopsias es cada 3-5 años, y el tratamiento médico es IBP a largo plazo o cirugía antirreflujo de acuerdo con los criterios referidos anteriormente³⁸. En presencia de displasia el tratamiento puede ser por ablación endoscópica o por resección del segmento esofágico afectado.

Tratamiento quirúrgico

La indicación aceptada para tratamiento quirúrgico antirreflujo es la de casos seleccionados de niños con ERGE crónico recurrente, lo que habitualmente sólo se puede establecer después de los 4-5 años de edad^{2,39-42}. En este grupo se incluyen casos con esofagitis erosiva dependiente de IBP, enfermedad respiratoria como asma o broncoaspiración recurrente y mala adherencia al tratamiento médico, en particular si el candidato se ubica dentro de los grupos de riesgo referidos anteriormente. La fundoplastia disminuye el RGE al

incrementar la presión basal del esfínter esofágico inferior, disminuye el número de relajaciones transitorias de dicho esfínter, incrementa la longitud del esófago intraabdominal, acentúa el ángulo de His y reduce la hernia hiatal en caso de que esté presente³⁸. La fundoplastia elimina el reflujo (incluyendo el fisiológico) pero no modifica otras alteraciones como el aclaramiento esofágico o el vaciamiento gástrico⁴¹. El éxito del tratamiento quirúrgico con fundoplastia u otras técnicas como la cirugía endoscópica en buena medida depende de un diagnóstico correcto.

El RGE y la ERGE son entidades frecuentes en la práctica pediátrica de atención primaria, secundaria y terciaria. Su espectro clínico es amplio y su fisiología compleja, y se requiere la comprensión de ambos para realizar un diagnóstico y un tratamiento adecuado.

Bibliografía

- Shay S, Tutuian R, Sifrim D, et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1037-43.
- Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo 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;49:498-547.
- Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Pediatric Practice Research Group. Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:569-72.
- Omari T. Gastro-oesophageal reflux disease in infants and children: new insights, developments and old chestnuts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41 Suppl 1:21-3.
- Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:119-36.
- Pensabene L, Miele E, Giudice ED, Strisciuglio C, Staiano A. Mechanisms of gastroesophageal reflux in children with sequelae of birth asphyxia. *Brain Dev*. 2008;30:563-71.
- El-Serag H. Role of obesity in GORD-related disorders. *Gut*. 2008;57:281-4.
- Luzzani S, Macchini F, Valade A, Milani D, Selicorni A. Gastroesophageal reflux and Cornelia de Lange syndrome: typical and atypical symptoms. *Am J Med Genet A*. 2003;119:283-7.
- Wheatley MJ, Coran AG, Wesley JR. Efficacy of the Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux following esophageal atresia repair. *J Pediatr Surg*. 1993;28:53-5.
- Malfroot A, Dab I. Pathophysiology and mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1995;11:55-6.
- Malcolm WF, Gantz M, Martin RJ, Goldstein RF, Goldberg RN, Cotten CM. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2008;121:22-7.
- Meyers WF, Herbst JJ. Effectiveness of positioning therapy for gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 1982;69:768-72.
- Orenstein SR. Prone positioning in infant gastroesophageal reflux: is elevation of the head worth the trouble? *J Pediatr*. 1990;117:184-7.
- Orenstein SR, Whittington PF, Orenstein DM. The infant seat as treatment for gastroesophageal reflux. *N Engl J Med*. 1983;309:760-3.
- Khoshoo V, Ross G, Brown S, Edell D. Smaller volume, thickened formulas in the management of gastroesophageal reflux in thriving infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:554-6.
- Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *Eur J Pediatr*. 1994;153:419-23.
- Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, Merkel KL, Orenstein SR. Efficacy of a pre-thickened infant formula: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clin Pediatr (Phila)*. 2003;42:483-95.
- Euler AR. Use of bethanechol for the treatment of gastroesophageal reflux. *J Pediatr*. 1980;96:321-4.
- 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;18:196-202.
- 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;30:333-46.
- Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *J Pediatr*. 1989;115:141-5.
- Machida HM, Forbes DA, Gall DG, Scott RB. Metoclopramide in gastroesophageal reflux of infancy. *J Pediatr*. 1988;112:483-7.
- Shafir Y, Levy Y, Beharab A, Nitzam M, Steinherz R. Acute dystonic reaction to bethanechol – A direct acetylcholine receptor agonist. *Dev Med Child Neurol*. 1986;28:646-8.
- Madani S, Tolia V. Gynecomastia with metoclopramide use in pediatric patients. *J Clin Gastroenterol*. 1997;24:79-81.
- Putnam PE, Orenstein SR, Wessel HB, Stowe RM. Tardive dyskinesia associated with use of metoclopramide in a child. *J Pediatr*. 1992;121:983-5.
- Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastro-oesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:725.
- Andersson T, Hassall E, Lundborg P, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:3101-6.
- Hassall E. Talk is cheap, often effective: symptoms in infants often respond to non-pharmacologic measures. *J Pediatr*. 2008;152:301-3.
- Li J, Zhao J, Hamer-Maansson JE, et al. Pharmacokinetic properties of esomeprazole in adolescent patients aged 12 to 17 years with symptoms of gastroesophageal reflux disease: a randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2006;28:419-27.
- Hassall E, Dimmick JE, Israel DM. Parietal cell hyperplasia in children receiving omeprazole. *Gastroenterology*. 1995;108:A110.
- Pashankar DS, Israel DM. Gastric polyps and nodules in children receiving long-term omeprazole therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35:658-62.
- Canani RB, Cirillo P, Roggero P, et al. Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics*. 2006;117:e817-20.
- Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:e137-42.
- Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1119-24.
- Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989-95.
- Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004;292:1955-60.
- García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1418-23.
- Hassall E. Esophageal metaplasia: definition and prevalence in childhood. *Gastrointest Endosc*. 2006;64:676-7.
- Berquist WE, Fonkalsrud EW, Ament ME. Effectiveness of Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux in children as measured by 24-hour intraesophageal pH monitoring. *J Pediatr Surg*. 1981;16:872-5.
- Di Lorenzo C, Flores A, Hyman PE. Intestinal motility in symptomatic children with fundoplication. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:169-73.
- Di Lorenzo C, Orenstein S. Fundoplication: friend or foe? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34:117-24.
- Hassall E. Outcomes of fundoplication: causes for concern, newer options. *Arch Dis Child*. 2005;90:1047-52.