

Reflujo gastro-esofágico

Javier Martín de Carpi

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2009; 39: 20-25]

RESUMEN

El reflujo gastroesofágico (RGE) es un fenómeno frecuente en la infancia. Habitualmente se trata de un fenómeno fisiológico, secundario a una cierta inmadurez de los mecanismos protectores frente al paso del contenido gástrico al esófago y su evolución natural es hacia la desaparición progresiva. Sólo un porcentaje pequeño de los niños sufren la denominada enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), definida por la presencia anómala de contenido gastro-duodenal en el esófago con frecuencia superior al rango normal para la edad y que produce consecuencias clínicas, repercusiones en la calidad de vida y posibles secuelas a largo plazo. Ante un niño con clínica sugestiva de RGE, es fundamental diferenciar entre una situación fisiológica (que no requiere medidas terapéuticas avanzadas) o una ERGE. En el presente artículo se realiza una revisión de los conocimientos actuales sobre la fisiopatología, manifestaciones clínicas, técnicas de diagnóstico y terapéutica del RGE en la infancia.

PALABRAS CLAVVE

Reflujo gastroesofágico, infancia.

Gastroesophageal reflux

ABSTRACT

Gastroesophageal reflux (GER) is a common event in infants and children. Most of the times, GER is a physiologic situation due to immaturity of the natural anti-reflux mechanisms. A small percentage of children with reflux will develop gastroesophageal reflux disease (GERD), defined as GER complicated with symptoms that can cause morbi-mortality or alter the quality of life. When managing a children with suspicion of GER it is essential to differentiate between GER and GERD. This is a review of current knowledge on physiology, clinical manifestations, diagnostic tools and treatment of GER.

KEY WORDS

Gastroesophageal reflux, children.

I. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Se entiende por reflujo gastro-esofágico (RGE) el movimiento retrógrado pasivo del contenido gástrico hacia el esófago. El RGE se considera fisiológico si forma parte de un evento normal en la función del tracto digestivo, sin consecuencias clínicas y sin repercusiones sobre la cali-

dad de vida. Este RGE fisiológico es un fenómeno muy habitual en la infancia, estando presente hasta en el 75% de los niños menores de 4 meses de vida. Su evolución natural es hacia la desaparición progresiva. Así, sólo el 5% de los niños al año de edad seguirán presentando estos episodios, habiendo desaparecido prácticamente en el 100% de los mismos a los 24 meses de edad.

Correspondencia: Javier Martín de Carpi

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu.

Paseo Sant Joan de Déu, 2. 08950, Esplugues de Llobregat, Barcelona

E-mail: javiermartin@hsjdbcn.org

Recibido: abril de 2009. Aceptado: abril de 2009

Frente a este fenómeno habitual y fisiológico, se define como enfermedad por RGE (ERGE) la presencia anómala de contenido gastro-duodenal en el esófago con frecuencia superior al rango normal para la edad y que produce consecuencias clínicas, repercusiones en la calidad de vida y posibles secuelas a largo plazo. La morbilidad de la ERGE viene determinada fundamentalmente (aunque no exclusivamente) por la acción lesiva que el contenido ácido del estómago ejerce sobre una mucosa (la esofágica) no preparada para contener en su luz material de pH acidificado. Se estima que la ERGE tiene una prevalencia entre el 1 y el 8% en la infancia.

La ERGE puede aparecer en la infancia de manera secundaria a diferentes situaciones patológicas, como es el caso de las malformaciones congénitas gastrointestinales con tránsito digestivo alterado (atresia intestinal, defectos de la pared abdominal, dificultad al vaciado gástrico de cualquier tipo, síndrome de intestino corto, enfermedad de Hirschsprung...), patología neurológica (parálisis cerebral, hidrocefalia, retraso mental de cualquier tipo, síndrome de Moebius, Cornelia de Lange, encefalopatía epileptiforme...), patología respiratoria (hernia diafragmática congénita, displasia broncopulmonar, anomalías de la vía aérea, parálisis del nervio frénico...), cardiopatías congénitas, prematuridad, etc.

2. FISIOPATOLOGÍA DEL RGE

En los últimos años se ha avanzado mucho en la comprensión de la fisiopatología del RGE. Lo que hasta hace pocos años se explicaba como una simple alteración de las presiones basales del esfínter esofágico inferior (EEI), se ha visto que responde a una interacción más compleja de diferentes mecanismos implicados, algunos de ellos facilitadores del reflujo y otros protectores frente al mismo.

El EEI mantiene en condiciones normales una presión basal superior a 4 mm de Hg, suficiente para evitar el RGE en la mayoría de los niños. Este mecanismo protector viene reforzado por la musculatura diafragmática que rodea la unión gastroesofágica. Las denominadas *relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior* (RTEEI), mediadas por vía vagal, son las responsables de la mayoría de los episodios de reflujo que aparecen en los individuos con RGE fisiológico. De hecho, se ha demostrado que la frecuencia de RTEEI es equivalente entre los pacientes que presentan ERGE y los que no. Sin embargo, los reflujos asociados a estas relajaciones vienen acompañados de mayor acidez en los que sufren ERGE. Las RTEEI se acompañan a su vez de una relajación coordinada de la musculatura crural hiatal.

La existencia de hernia hiatal facilita los episodios de reflujo en relación al aumento de la presión intragástrica, especialmente durante la contracción diafragmática y de

la pared abdominal, aun en ausencia de RTEEI. La presencia de hernia hiatal constituye el factor más importante en la aparición de la ERGE del adulto, estando presente únicamente en un 6% de los niños con reflujo patológico.

Otros aspectos del funcionamiento gástrico también influyen en la aparición de RGE. Entre ellos se encuentran el volumen de su contenido, el vaciamiento gástrico y la acomodación. El aumento del volumen intragástrico aumenta la frecuencia de las RTEEI. Así mismo, un vaciamiento más lento condiciona un mayor contenido refluído por cada episodio de RGE, lo que está relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad por RGE. Por último, un estómago que se distiende peor facilita un aumento de la presión gástrica que causa un mayor número de RTEEI. Otros factores extragástricos que pueden condicionar un aumento de la presión del estómago y secundariamente una mayor frecuencia de reflujos son de manera crónica la obesidad y de forma episódica la tos crónica o la dificultad respiratoria.

3. CLÍNICA DEL RGE

El RGE puede causar diferentes signos y síntomas, tanto digestivos como extradigestivos.

Clínica digestiva. La sintomatología digestiva secundaria al RGE varía en función de la edad del paciente. En el lactante se manifiesta habitualmente en forma de episodios de regurgitaciones, rechazo de las tomas, llanto secundario al dolor, y a medio y largo plazo, estancamiento ponderal, déficits nutricionales y anemia. El niño mayor manifiesta síntomas más centrados en el dolor y en las secuelas del RGE, fundamentalmente la esofagitis péptica (dolor retroesternal, pirosis, odinofagia, disfagia, hematemesis, sangre oculta en heces...). La presencia de ERGE de manera mantenida a lo largo de los años, sin un control efectivo, puede dar lugar a complicaciones importantes asociadas a alta morbi-mortalidad, algunas de las cuales se pondrán de manifiesto en la edad adulta (estenosis péptica, metaplasia intestinal-esófago de Barrett, adenocarcinoma esofágico).

Clínica extradigestiva. Clásicamente el RGE se ha relacionado con diferentes signos y síntomas extradigestivos, fundamentalmente con patología respiratoria y neurológica, si bien no siempre es fácil demostrar la asociación causal del RGE en estos procesos.

Es comúnmente aceptado que el RGE provoca y empeora la patología respiratoria por diferentes mecanismos:

- Por aspiración del contenido refluído a la vía respiratoria, con la consiguiente inflamación de la vía aérea.
- Por respuesta refleja de la vía aérea como consecuencia de la presencia del material refluído en el esófago.

En base a estos mecanismos, se ha demostrado una relación más o menos clara entre RGE y sinusitis, laringitis, asma, neumonía, bronquiectasias, tos crónica, otitis media y erosiones dentales. Estos cuadros también varían según la edad del paciente: mientras en los lactantes los síntomas más frecuentes son apnea y afectación preferente de vías altas, en los niños mayores predomina el asma, la tos crónica y la sintomatología de vía baja. En cuanto a la afectación neurológica, se postula la implicación del RGE en cuadros de hiperextensión nuchal, síndrome de Sandifer y en la exacerbación clínica de la patología de base en pacientes neurológicos.

4. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN EL ESTUDIO DEL RGE

4.1. pHmetría

El estudio de las variaciones en el pH intraluminal a nivel del esófago es considerada la prueba *gold standard* en el estudio del RGE, tanto en adultos como en pacientes pediátricos. La monitorización continua del pH esofágico tiene la mayor sensibilidad y especificidad entre las técnicas diagnósticas utilizadas para dicho fin: 88 a 96% y 96 a 98% respectivamente. La técnica consiste en la colocación de una sonda por vía transnasal cuyo extremo se deja a nivel del tercio distal esofágico. En dicho extremo hay un electrodo (de cristal o, más habitualmente, de antimonio) capaz de captar las variaciones de pH que se produzcan en la luz esofágica, las cuales serán recogidas en el dispositivo externo portátil al cual queda acoplada la sonda. Las sondas equipadas con dos sensores de pH, quedando el más distal colocado en cavidad gástrica, permiten el estudio paralelo del pH gástrico, tanto para comparar las variaciones secundarias al efecto tampón de los alimentos como para valorar la acción de los tratamientos inhibidores de la secreción ácida.

La pHmetría es una técnica que no requiere una gran preparación por parte del paciente, salvo un ayuno de unas 3-5 horas (para evitar complicaciones de posibles náuseas y vómitos) y la suspensión de la medicación con fármacos anti H₂ o bloqueantes de la bomba de protones por lo menos 3 y 7 días antes de la prueba respectivamente, ya que su efecto podría desvirtuar el resultado de la misma. Así mismo, se recomienda suspender el tratamiento procinético unas 48 horas antes y no consumir medicación con efecto antiácido al menos en las 6 horas previas. Si el paciente es lo suficientemente mayor como para entender las explicaciones, es adecuado el pedir la colaboración durante la colocación de la sonda para que las maniobras deglutorias puedan favorecer el avance de la misma.

Una vez colocada la sonda de pHmetría, la medición se realiza, de manera estándar, de forma continua a lo largo de 24 horas en las que el individuo realiza su acti-

vidad diaria habitual, con el fin que el registro reproduzca de una manera más fiable la situación basal. Las ventajas de realizar el estudio de 24 horas son la incorporación de periodos tanto en bipedestación como en supino y la posibilidad de medir las variaciones tanto postprandiales como nocturnas. El programa informático incluido en el sistema de medición permite posteriormente volcar los datos recogidos e interpretarlos. Este software mostrará, una vez realizado el análisis, una serie de parámetros comúnmente aceptados para interpretar la pHmetría. De los 6 parámetros que definieron inicialmente Johnson and DeMeester para su interpretación (porcentaje de tiempo con pH esofágico <4 en posición supina y en bipedestación, porcentaje de tiempo total con pH <4, número total de reflujos, número de reflujos de duración >5 minutos y duración del reflujo más prolongado), el porcentaje del tiempo total con un pH <4 (índice de reflujo) es la variable más sensible y específica (alrededor de un 93%). Teniendo en cuenta la existencia de un reflujo fisiológico durante los primeros meses de vida en los pacientes pediátricos, en el estudio del RGE en niños se considera como normales valores de hasta un 12% del tiempo total con pH <4 por debajo del año de vida y hasta el 6% pasada dicha edad. Paralelamente a la realización del trazado, es importante que los familiares del niño recojan en una especie de «hoja de eventos», con una determinación temporal lo más ajustada posible, todas las incidencias que se producen durante las 24 horas del estudio. Así, la recogida de las variaciones posturales (bipedestación/supino) y de los periodos de ingesta permitirá valorar las posibles diferencias en el registro relacionadas con estas variables, así como la recogida de síntomas «atípicos» (tos, bradicardia, movimientos anómalos de lateralización del cuello...) podrán establecer una relación temporal entre estos fenómenos y los cambios observados en el trazado del pH.

4.2. Impedanciometría intraluminal multicanal

Una de las limitaciones importantes de la pHmetría a la hora de valorar el RGE es su incapacidad de registrar los episodios de reflujos no ácidos. Especialmente en pacientes pediátricos, muchos reflujos suceden en un rango fisiológico de pH esofágico, siendo indetectables por pHmetría (pH de 5 a 6,8). En fases postprandiales de duración variable, en dependencia de la edad del paciente, la frecuencia de las tomas y la composición y el volumen de las mismas, hay una neutralización de la acidez gástrica. Además, en los recién nacidos pretérmino, con una capacidad disminuida de producir ácido gástrico, se considera que el pH en el estómago permanece por encima de 4 el 90% del tiempo. Por todo ello, en los últimos años, diferentes estudios han tratado de adaptar la técnica de la impedanciometría intraluminal multicanal a pacientes pediátricos.

La impedancia eléctrica se define como la relación entre el voltaje y la corriente y es inversamente proporcional a la conductividad eléctrica. El principio básico de la impedanciometría es el registro de los cambios en la impedancia eléctrica en la luz digestiva causados por el paso de un determinado bolo. Se utiliza una sonda con varios electrodos dispuestos a lo largo de la misma. La impedancia se mide bipolarmente entre cada dos electrodos consecutivos, representando el espacio entre estos dos electrodos un segmento de medida, denominado «canal de impedanciometría». Cada uno de estos canales representa un segmento de una longitud definida y la longitud total evaluada depende del número de electrodos y de la distancia entre ellos.

Para la realización de esta técnica se aplican los siguientes principios: La conductividad eléctrica del aire es prácticamente cero. La conductividad de un bolo determinado (saliva, comida, contenido gastrointestinal...) es relativamente alta y la conductividad de la pared muscular es intermedia entre los dos valores anteriores. Todos los componentes (aire, bolo, pared del órgano, cuerpo) forman un volumen conductor alrededor del catéter y los electrodos de impedancia. La impedancia entre dos electrodos, o lo que es lo mismo, en el canal de impedanciometría, cambia característicamente en dependencia de la conductividad del material situado alrededor de los electrodos y dependiendo de la fase de la onda de contracción. La impedancia disminuye durante el paso de un bolo de alta conductividad, como la saliva, la comida o las secreciones gastrointestinales, y aumenta durante las fases de baja conductividad, como durante el paso de aire o durante las contracciones de la pared muscular del órgano. Las variaciones de la impedancia en el tubo digestivo no se ven influidas por los cambios en la acidez de su contenido. Una caída de la impedancia en sentido anterógrado, a través de los canales, refleja el paso de contenido (alimento, saliva) en dirección descendente y una caída en sentido retrógrado, a lo largo de los diferentes canales, indica el ascenso del material refluído desde la zona más distal (esófago inferior) hacia niveles más proximales. A grandes rasgos, el registro de las variaciones en la impedanciometría permite la detección del paso de contenido de los reflujos producidos (tanto ácidos como no ácidos), la naturaleza de los mismos y la altura alcanzada (en función del número de canales en los que se objetive la caída de la misma). Pese a ser una técnica utilizada en pacientes pediátricos, la falta de valores de normalidad limita su uso generalizado en la práctica clínica.

4.3. Otras técnicas en el estudio del RGE

Pese a contar con evidentes limitaciones, otras técnicas han sido clásicamente utilizadas para establecer el diagnóstico de RGE en la práctica diaria en la población

pediátrica. El tránsito baritado esofagogastroduodenal es una técnica útil a la hora de detectar anomalías anatómicas pero resulta muy poco válida en el estudio del reflujo. Al ser una exploración de corta duración, supone una visión muy parcial de lo que ocurre en la unión esofago-gástrica. La manometría esofágica tampoco sirve para diagnosticar ni para identificar el reflujo, ya que ciertas variaciones en el tono del esfínter esofágico inferior no son determinantes de episodios de RGE. La endoscopia digestiva alta permite visualizar de manera directa la mucosa esofágica y detectar el grado y la extensión de una posible esofagitis secundaria al reflujo (incluyendo la toma de biopsias) pero su sensibilidad es muy baja. Esto se debe a que hasta un 40% de los pacientes afectados de RGE van a presentar un esófago endoscópicamente normal. La gammagrafía esofágica con ^{99m}Tc permite detectar con facilidad episodios de reflujo tras su administración, así como la existencia de microaspiraciones, siempre y cuando se produzcan en el periodo postprandial inmediato. Sin embargo, adolece de las mismas limitaciones que el tránsito baritado, al ser una exploración puntual y de corta duración. Por todo lo comentado, la mayor desventaja de todas estas pruebas realizadas de manera aislada es que un resultado normal no permite excluir de manera fiable la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Recientemente se ha desarrollado una cápsula con capacidad de realizar el registro continuo de pHmetría una vez colocada por vía endoscópica en esófago distal, pero su experiencia en niños todavía es muy limitada.

5. TRATAMIENTO DEL RGE

Uno de los principales aspectos que deben plantearse a la hora de valorar el tratamiento de un niño con sospecha de RGE es la gravedad del proceso ante el que nos encontramos. La mayor parte de los niños con episodios de reflujo presentan un RGE fisiológico benigno con tendencia a autolimitarse durante los primeros meses de vida, coincidiendo con una mayor madurez de la musculatura del EEI, una alimentación más espesa, un mayor tono axial y una sedestación y bipedestación más efectivas. Se ha demostrado que las medidas educativas y de soporte y refuerzo a los padres, junto a ciertos consejos dietéticos y posturales (un espesamiento de las tomas más precoz, evitar el decúbito en el período postprandial inmediato y facilitar una mayor inclinación de la cabecera de la cuna, constituyen una estrategia efectiva en la mayoría de los casos de RGE leve. Otras medidas dietéticas postuladas en ocasiones (tomas frecuentes y de menor volumen, contenido bajo en grasa...) no han demostrado efectividad. Así mismo, se ha comprobado que las fórmulas comerciales anti-reflujo que incorporan determinados espesantes (goma guar, polisacáridos de soja, semilla de algarrobo) disminuyen las regurgitaciones

(la clínica visible) pero no los episodios de RGE medidos mediante técnicas objetivas, habiéndose descrito además algunos efectos adversos de estos preparados (menor absorción de minerales, abdominalgias, diarrea, obstrucción intestinal).

El tratamiento farmacológico está indicado para aquellas formas de RGE moderado grave que se acompañan de complicaciones (ERGE). Entre los fármacos con posible utilidad en el RGE se encuentran los antiácidos, los agentes de barrera, los procinéticos y los antisecretores.

Los antiácidos neutralizan la acidez gástrica y son útiles en el alivio sintomático del RGE leve. Los hidróxidos de aluminio o magnesio, o los alginatos no deben utilizarse de manera prolongada por la posibilidad de efectos secundarios (osteopenia, anemia microcítica, neurotoxicidad, estreñimiento).

Los agentes de barrera (sucralfato) actúan adhiriéndose a la mucosa y formando una película protectora frente a la acción lesiva del jugo gástrico. Puede causar toxicidad también por aumento de los niveles séricos de aluminio.

Los fármacos procinéticos reducen las regurgitaciones actuando sobre el EEL y la peristalsis esofágica y gástrica. La metoclopramida y la domperidona tienen una eficacia cuestionable y pueden presentar efectos adversos sobre el SNC hasta en el 20% de los casos. El betanecol es un agonista colinérgico que puede ser útil en el tratamiento del RGE, al aumentar el tono del EEL y la amplitud y velocidad de las ondas peristálticas esofágicas. Al tratarse de un agonista del receptor muscarínico, aumenta las secreciones salivales y bronquiales y puede provocar broncoespasmo, por lo que no es bien tolerado en recién nacidos o lactantes pequeños con riesgo de complicaciones respiratorias. Respecto al efecto procinético de la eritromicina a dosis bajas (2-3 mg/kg/dosis) existen datos contradictorios en la literatura. El cisapride, agente con acción serotoninérgica, es el procinético que ha demostrado mayor eficacia en el tratamiento de la ERGE, si bien el posible riesgo de arritmias (alargamiento del QT) ha restringido de manera importante su uso. En nuestro país está contemplado como medicación de uso hospitalario, previa comprobación de normalidad en el QT.

Existen dos grupos importantes de fármacos antisecretores: los anti H₂ y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los bloqueantes H₂ (ranitidina, cimetidina, famotidina) disminuyen la secreción ácida al inhibir 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 refluído, por lo que pueden ser una buena alternativa en la esofagitis leve-moderada. Los IBP son antiácidos más potentes, siendo muy eficaces en esofagitis moderada-grave. Actúan inhibiendo la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa,

situada en la membrana apical de las células parietales gástricas e inhiben, de forma secundaria, la acción de la gastrina, de la histamina y de los agentes muscarínicos. Para su actividad se requiere de pH ácido y la mayor efectividad se logra con el estímulo de la llegada del alimento al estómago, por lo cual se recomienda su administración media hora antes de las comidas, para coincidir con sus niveles plasmáticos máximos. Asimismo, se recomienda realizar una suspensión progresiva de estos fármacos para evitar un posible efecto rebote con aumento de la acidez gástrica. Mientras que en niños <6 meses de edad hay que reducir dosis por la menor capacidad de metabolizar estos fármacos, los niños entre 1 y 10 años pueden requerir dosis mayores que los adultos. A priori, parece que todos los IBP (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol) pueden ser igual de efectivos en el tratamiento de la ERGE en niños, si bien la existencia de presentaciones más adecuadas para estas edades (soluciones, granulados) puede hacer preferibles algunos compuestos frente a otros.

El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos de ERGE grave resistente o subsidiario de tratamiento médico de larga evolución. Se estima la necesidad de una técnica quirúrgica anti-reflujo en 1/350 niños. Entre las diferentes técnicas, la que se utiliza con más frecuencia es la denominada funduplicatura de Nissen que consiste en la realización en un mismo tiempo quirúrgico de la recolocación del esófago intraabdominal, la reparación de hernia hiatal si existiera y la plicatura del fundus gástrico sobre esófago el distal. El Nissen tiene una tasa de complicaciones de alrededor del 10% y unas tasas de fracaso del 4%, sobre todo en pacientes encefalópatas, post-operados de atresia de esófago y niños con neumopatía crónica. La realización cada vez más frecuente de la funduplicatura por vía laparoscópica facilita una recuperación más rápida y una menor estancia hospitalaria con unas tasas de complicaciones y fracasos superponibles a las de la cirugía abierta.

Puntos clave:

- Ante la sospecha clínica de RGE, es importante diferenciar las situaciones de reflujo fisiológico del RGE complicado (o ERGE).
- El abordaje del RGE fisiológico debe ser fundamentalmente conductual y basado en la confianza y el refuerzo parental.
- Al diagnóstico de ERGE debe llegarse mediante la utilización de técnicas objetivas y fiables.
- El tratamiento correcto de la ERGE se basa en la optimización de los diferentes fármacos disponibles.
- La corrección quirúrgica mediante técnicas anti-reflujo debe plantearse en casos seleccionados ante el fracaso de las medidas conservadoras y farmacológicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vandeplass Y, Hassal E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 119-36.
2. Schindlbeck NE, Heinrich C, König A, et al. Optimal thresholds, sensitivity, and specificity of long-term pH-metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 85-90.
3. Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 261-8.
4. Hassal E. Decisions in diagnosis and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005; 146: S3-12.
5. Hegar B, Rantos R, Firmansyah A, De Schepper J, Vandeplass Y. Natural evolution of infantile regurgitation versus the efficacy of thickened formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 26-30.
6. 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: 310-14.
7. Hassal E. Step-up and step-down approaches to treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 324-31.
8. Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 421-7.
9. Hassall E, Kerr W, El-Serag HB. Characteristics of children receiving proton pump inhibitors continuously for up to 11 years duration. *J Pediatr* 2007; 150: 262-7.
10. Saedon M, Gourgiotis S, Germanos S. Is there a changing trend in surgical management of gastroesophageal reflux in children? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4417-22.