

# Ghidul privind diagnosticul și managementul refluxului gastroesofagian/bolii de reflux gastroesofagian la sugar și copil

**1.SCOP:**diagnosticul și managementul refluxului gastroesofagian/bolii de reflux gastroesofagian la sugar si copil. Este destinat aplicării în practica zilnică și are la baza ghidul North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) si European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) ESPGHAN, actualizat in 2018.

## 2. ABREVIERI

|      |                                 |
|------|---------------------------------|
| RGE  | Reflux gastroesofagian          |
| BRGE | Boala de reflux gastroesofagian |
| BRNE | Boala de reflux non eroziva     |
| MII  | Impedance metrie                |
| IPP  | Inhibitori de pompa de protoni  |
| H2RA | Inhibitori de receptori H2      |
| SNC  | Sistem nervos central           |
| BII  | Boala inflamatorie intestinala  |

## 3. DEFINITII, TERMENI UTILIZATI IN PROTOCOL

- Refluxul gastroesofagian (RGE) este pasajul continutului gastric in esofag cu sau fara regurgitatie sau voma.
- Boala de reflux gastroesofagian (BRGE) la pacientul pediatric este diagnosticata cand refluxul continutului gastric determina simptome suparatoare si/sau complicatii.
- BRGE refractar este BRGE care nu raspunde la tratamentul optim după opt săptămâni, intelegand prin terapie optima: terapie maxima farmacologica sau nonfarmacologica recomandata de medical curant.
- Regurgitatiea este pasajul continutului gastric in faringe si gura, sau in afara gurii si este involuntara si fara efort.
- Varsatura este expulzia continutului alimentar din gura cu forta, cu implicarea muschilor abdominali si toracici, cu reflex emetic din partea SNC si insotita de greata.
- Ruminatia este regurgitarea fără efort a alimentelor recent consumate, în gură, cu masticare ulterioară și reînghițire.
- Sindromul de ruminatie este o entitate clinică distinctă în care ruminarea apare la minute după ingestia unei mese, nu apare în timpul somnului și nu răspunde la tratament standard pentru refluxul gastro-esofagian. La sugar sindromul de ruminare, implică repetitiv contractii ale mușchilor peretelui abdominal, diafragmă și limbă.
- Hipersensibilitate la reflux este diagnosticata la pacienți cu simptome esofagiene (pirozis sau dureri toracice) care nu sunt dovedite de prezenta endoscopica a refluxului sau modificari la pH-metrie, dar există dovezi ca simptomele sunt declansate de episoade de reflux.

- Pirozis-ul funcțional este diagnosticat la pacienți cu simptome esofagiene (pirozis +/-epigastralgiei ) prezente, dovezile obiective de reflux negative (EDS,pH-metrie) iar simptomele nu sunt declanșate de episoade de reflux.
- Boala de reflux neeroziva (BRNE) este diagnosticata la pacienții cu simptome esofagiene prezente, absenta esofagitei la endoscopie, evidentierea perioadelor de reflux acid la pH-metrie/MII care pot declanșa sau nu simptome. Este cea mai freventa forma de BRGE .

#### **4. IMPORTANTA PROBLEMEI**

- BRGE este asociată cu morbiditate și complicații considerabile, cum ar fi ulcerările esofagiene, stricturile peptice și esofagul Barrett, constituind astfel o problemă de sănătate publică importantă.
- Medicamentele utilizate în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian s-au clasat pe locul 6 în topul celor mai prescrise medicamente.
- În afara costului economic ridicat, aceasta suferință deteriorează calitatea vieții.
- Managementul actual al bolii de reflux se focuseaza pe: 1) reducerea supresiei acide cu ajutorul curelor scurte empirice de 4-8 săptămâni pentru simptomele BRGE, de câte ori este posibil;2) reducere tendinței de a atribui simptome respiratorii și laringiene RGE;(3) adaugarea unui algoritm pentru simptomele tipice care cuprinde testarea refluxului, pentru a diferenția pacienții cu reflux de cei cu diagnostice funcționale; (4)recomandarea de schimbare cu o formulă cu proteine hidrolizate sau cu aminoacizi înainte de prescrierea supresiei acide la sugari.

#### **5. EPIDEMIOLOGIE**

BRGE este cea mai frecventă boală a esofagului întâlnită la sugar. Regurgitatiile afectează toate vârstele, mai frecvent copiii < 1 an,cu un maxim in jurul varstei de 4 luni cand incidenta este de 67%; la 12 luni scade la 5%; la 3-17 ani este de aproximativ 1,4-8,2%. Elevii care fumează au o incidenta a refluxului de 33%. Incidenta RGE la copiii astmatici este de 50-60% iar incidenta globala a BRGE la populatia pediatrica este de 2-3%.

#### **6. STABILIREA DIAGNOSTICULUI**

Istoricul clinic al bolii și examenul fizic în evaluarea BRGE sunt esentiale deoarece permit diferentierea între RGE/BRGE, identificarea complicațiilor și răspund la o parte din problemele de diagnostic diferențial. Sugarii și copiii prezintă o gamă largă de simptome nespecifice care pot fi interpretate ca simptome de BRGE, dar fiabilitatea acestor manifestări clinice ca o consecință a RGE nu este întotdeauna clară. Deoarece exista riscul de supradiagnosticare sau dimpotriva de subtratate este necesara o imagine de ansamblu a simptomelor și semnelor comune pentru identificarea BRGE.

De asemenea, trebuie sa tinem cont de faptul ca severitatea refluxului sau a esofagitei evidentiata de testele de diagnostic nu se coreleaza direct cu severitatea bolii. La sugar si copilul mic nu exista simptome sau grupuri de simptome care pot diagnostica cu certitudine BRGE sau prezice raspunsul la tratament.

La copilul mare si adolescent istoricul si examenul clinic sunt suficiente pentru diagnosticul de BRGE si initierea tratamentului.

Anamneza trebuie sa acorde o atentie deosebita istoricului alimentar si obiceiurilor alimentare evidentiind: dimensiunea portiilor, ritmul de administrare a meselor deoarece cantitati mari/frecvente duc la supraalimentatie (factor care favorizeaza refluxul); prepararea formulei; schimbari recente in tipul de alimentatie sau tehnica de alimentatie; pozitia in timpul alimentatiei; prezenta eructatiilor; comportamentul în timpul hrănirii: sufocare, inecat, tuse, pozitie in opistotonus, disconfort, refuz; descrierea varsaturilor precizandu-se frecventa/cantitate, daca se insotesc de durere, daca sunt provocate sau nu, asocierea cu febra, letargie, prezenta in lichidul de varsatura a elementelor patologice sange, bila.

Exista o serie de conditii predispozante care favorizeaza aparitia bolii de reflux (tabelul 1) pe care trebuie sa le identificam prin anamneza si examen clinic.

Tabelul 1- Conditii predispozante asociate cu BRGE

- Afectiuni neurologice
- Malformatii congenitale esofagiene:
  - atrezia de esofag,
  - hernia congenitala diafragmatica
- Fibroza chistica
- Hernia hiatala
- Obezitatea
- Istoric familial de BRGE sever sau esofag Barrett, cancer de esofag
- Alți factori:
  - alimentele grase, foarte acide, cofeina, alcoolul, fumatul,
  - supraalimentarea
  - creșterea presiunii intraabdominale
  - golirea gastrică întârziată, poziția culcată
  - medicamentele (ex. blocante ale canalelor de calciu, metilxantine, diazepam, teofilină)

Cele mai frecvente semne si simptome intalnite la sugar/copil cu boala de reflux se regasesc in tabelul 2.

De asemenea, o anamneza completa si un examen clinic meticulous trebuie sa caute si sa excluda semnele de alarma. Identificarea lor, impune internarea de urgenta a pacientului si monitorizarea permanenta deoarece nu boala de reflux este de luat in considerare de prima intentie in acest caz ci alte boli digestive sau de alte afectiuni pun in pericol viata copilului. Semnele de alarma se regasesc in tabelul 3.

Nu in ultimul rand, in fata unui pacient cu simptome sugestive pentru boala de reflux si in special prezenta varsaturilor impune realizarea unui diagnostic diferential complet luand in considerare afectiunile enumerate in tabelul 4.

Tabelul 2 - Semne si simptome care pot fi asociate cu BRGE la sugar si copil 1-18 ani

| <b>Simptome</b>   | <b>Semne</b>   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Generale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Discomfort/iritabilitate</li> <li>○ Esecul cresterii</li> <li>○ Refuzul alimentatiei</li> <li>○ Torticolis miscari distonice</li> <li>○ sindrom Sandifer</li> </ul> </li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Generale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eroziuni dentare</li> <li>○ Anemie</li> </ul> </li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gastrointestinale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Regurgitatii recurente cu /fara varsaturi la copilul mare</li> <li>○ Pirozis/precordialgii</li> <li>○ Durere epigastrica</li> <li>○ Hematemeza</li> <li>○ Disfagie/odinofagie</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gastrointestinale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Esofagita</li> <li>○ Stricturi esofagiene</li> <li>○ Esofag Barrett</li> </ul> </li> </ul>                            |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Respiratorii</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weezing</li> <li>○ Stridor</li> <li>○ Tuse</li> <li>○ Disfonie</li> </ul> </li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Respiratorii</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Apnea</li> <li>○ Astm</li> <li>○ Pneumonie de aspiratie, recurenta</li> <li>○ Otita medie recurenta</li> </ul> </li> </ul> |

Tabelul 3 – Semne si simptome de alarma care pot sugera o alta patologie

|  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GENERALE</b></li> <li>○ Pierdere în greutate</li> <li>○ Letargie</li> <li>○ Febră</li> <li>○ Iritabilitate excesivă/durere</li> <li>○ Disurie</li> <li>○ Debutul regurgitațiilor/<br/>vărsăturilor după 6 luni sau<br/>agravarea/ persistența lor<br/>după vârsta de 12-18 luni</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NEUROLOGICE</b></li> <li>○ Fontanela anterioară<br/>bombată/ creștere rapidă<br/>a circumferinței craniene</li> <li>○ Convulsii</li> <li>○ Micro/macrocefalie</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GASTROINTESTINALE</b></li> <li>○ Vărsături în jet<br/>persistente</li> <li>○ Vărsături nocturne</li> <li>○ Vărsături bilioase</li> <li>○ Hematemeză</li> <li>○ Diaree cronică</li> <li>○ Sangerare rectală</li> <li>○ Abdomen destins</li> </ul> |
|--|--|--|

Tabelul 4a-Diagnosticul diferential al varsaturilor la sugar si copil- CAUZE DIGESTIVE

|  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Obstrucții gastrointestinale</b></li> <li>○ Stenoza de pilor</li> <li>○ Malrotatie cu volvulus<br/>intermitent</li> <li>○ Duplicatie intestinala</li> <li>○ Hirschsprung</li> <li>○ Diafragm antral/duodenal</li> <li>○ Corp strain</li> <li>○ Hernie strangulata</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alte boli gastrointestinale</b></li> <li>○ Achalasia</li> <li>○ Gastropareza</li> <li>○ Gastroenterita</li> <li>○ Ulcer peptic</li> <li>○ Esofagita eozinofilica</li> <li>○ Alergii alimentare</li> <li>○ BII</li> <li>○ Pancreatita</li> <li>○ Apendicita</li> </ul> |
|--|---|

Tabelul 4b- Diagnosticul diferential al varsaturilor la sugar si copil CAUZE NON-DIGESTIVE

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neurologice</b></li> <li>○ Hidrocefalie</li> <li>○ Hematom subdural</li> <li>○ Hemoragie intracraniana</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Renal</b></li> <li>○ Uropatie obstructiva</li> <li>○ IRA</li> </ul> |
|---|---|

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tumori</li> <li>○ Migrena</li> <li>● <b>Infectii</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sepsis</li> <li>○ Meningita</li> <li>○ Urosepsis</li> <li>○ Pneumonie</li> <li>○ Otita medie</li> <li>○ Hepatita</li> </ul> </li> <li>● <b>Boli Metabolice/endocrine</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Galactosemia</li> <li>○ Intoleranta ereditara la fructoza</li> <li>○ Defecte ale ciclului ureei</li> <li>○ Acidemii organice</li> <li>○ Hiperplazia adrenal congenitala</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Toxic</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Plumb</li> <li>○ FE</li> <li>○ Vitamin A si D</li> <li>○ Medicatie: ipeca, digoxin, miofilin, etc.</li> </ul> </li> <li>● <b>Cardiac</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ MCC</li> </ul> </li> <li>● <b>Psihiatrice</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sindrom Munchausen by proxy</li> <li>○ Copil neglijat sau abuzat</li> <li>○ Varsaturi autoinduse</li> </ul> </li> </ul> |
|---|---|

## 7. INVESTIGATII

1. Nu există dovezi suficiente pentru a susține utilizarea tranzitului baritat pentru diagnosticul primar al BRGE la sugar și copil.

2. Utilizarea tranzitului baritat este recomandată pentru a exclude anomaliile anatomice.

3. Nu există dovezi care să susțină utilizarea ultrasonografiei pentru diagnosticul BRGE la sugar și copil.

4. Utilizarea ultrasonografiei este recomandată pentru a exclude anomaliile anatomice.

5. Nu există dovezi suficiente pentru a susține utilizarea EDS cu / fără biopsie pentru diagnosticul BRGE la sugar și copil.

6. EDS cu biopsii este recomandată pentru: a evalua complicațiile BRGE, în cazul în care se suspectează o afectare a esofagului în cadrul altei boli, înainte de escaladarea terapiei.

7. Manometria nu este recomandată a fi realizată pentru a susține diagnosticul BRGE la sugar și copil.

8. Manometria poate fi utilizată atunci când este suspectată o tulburare de motilitate.

9. Nu există dovezi suficiente pentru a susține utilizarea scintigrafiei pentru diagnosticul BRGE la sugar și copil.

10. Nu există dovezi care să susțină terapia empirică cu IPP pentru diagnosticul BRGE la sugari.

11. La un copil mai mare sau la un adolescent cu simptome tipice (pirozis, durere retrosternală sau epigastrică) care sugerează BRGE, proba terapeutică cu IPP poate fi justificată timp de 4-8 săptămâni.

12. Proba terapeutică cu IPP nu ar trebui utilizată ca test de diagnosticare pentru BRGE la pacienții care prezintă simptome extraesofagiene.

13. Se recomandă utilizarea pH-metriei, numai când pH-MII nu este disponibilă și în următoarele situații :

- Corelația simptomelor deranjante /persistente cu evenimente de reflux gastroesofagian acid.
- Clarificarea rolului refluxului acid în etiologia esofagitei și a altor semne și simptome sugestive pentru BRGE.
- Determinarea eficienței terapiei de supresie acida

Indicațiile pentru efectuarea pH-MII sunt:

- Corelația simptomelor deranjante /persistente cu evenimente de reflux gastroesofagian acid și non-acid.
- Clarificarea rolului refluxului acid și non-acid în etiologia esofagitei și a altor semne și simptome sugestive pentru BRGE.
- Determinarea eficacității terapiei de supresie a acidului.
- Diferențierea între NERD, esofagul hipersensibil și pirozis funcțional la pacienții cu endoscopie normală

## **8. TRATAMENT**

### **8.1. TERAPIA NON-FARMACOLOGICA**

#### **SE RECOMANDA**

1 Utilizarea agentilor de ingrosare pentru tratarea regurgitatiilor/ vărsăturilor vizibile la sugarii cu BRGE.

2. Modificarea volumului și frecvenței meselor în funcție de vârstă și greutate pentru a evita supraalimentația la sugarii cu BRGE.

3. Poziția cu capul ridicat și în decubit lateral stâng poate fi luată în considerare la copilul cu simptome BRGE

4. Administrarea 2 până la 4 săptămâni a unei formule cu proteine extensiv hidrolizate sau cu aminoacizi la sugarii cu BRGE, dacă terapia non-farmacologică a eșuat.

5. Oferirea sprijinului și educația pacienților/părinților este recomandat să facă parte din tratamentul BRGE.

6. Părinții și copiii trebuie informați că, greutatea corporală excesivă este asociată cu o prevalență crescută a BRGE

#### **NU SE RECOMANDA**

7.Terapia pozițională (in decubit ventral cu capul ridicat) pentru a trata simptomele BRGE la sugari in timpul somnului .

8. Terapia prin masaj pentru tratarea simptomelor BRGE la sugarului.

9.Tratamente complementare, cum ar fi prebiotice, probiotice sau medicamente pe bază de plante pentru tratarea BRGE .

## 8.2. TERAPIA FARMACOLOGICA

### SE RECOMANDA

1.IPP de primă linie pentru tratamentul esofagitei erozive din BRGE, la sugar si copil (Tabelul 5).

2.Inhibitorii receptorilor-H2 pentru tratamentul esofagitei erozive, cand sunt contraindicati IPP.

3.O cura de 4 - 8 săptămâni de H2RA sau IPP pentru tratamentul simptomelor tipice BRGE la copil (Tabelul 6).

4.Evaluarea eficacității tratamentului și excluderea cauzelor alternative de simptome la sugari și copii care nu răspund la 4 - 8 saptamani de terapie.

5.Evaluarea regulată in caz de necesitate a continuarii terapiei de supresie acidă pe termen lung la sugari și copii cu BRGE.

### NU SE RECOMANDA

1.Antiacide / alginat pentru tratamentul cronic al sugarilor și copiilor cu BRGE .

2Nu se recomanda utilizați H2RA sau IPP pentru tratamentul plânsului / agitației la sugari altfel sănătoși.

3.Nu se recomanda utilizarea H2RA sau IPP pentru tratamentul regurgitațiilor la sugari altfel sănătoși.

4.H2RA sau IPP la pacienții cu simptome extraesofagiene (tuse, respirație șuierătoare, astm), cu excepția prezenței simptomelor tipice BRGE și / sau a testelor diagnostice sugestive pentru BRGE.

5. Nu se recomanda medicatia prokinetica ca prima linie de tratament al BRGE la sugar si copil.

Tabelul 5

| Medicament  | Doze pediatrice                        | Doze maxime |
|-------------|--|-------------|
| IPP         |  |             |
| Omeprazol   | 1–4mg/kg/zi                            | 40mg        |
| Lansoprazol | 2 mg/kg/zi                             | 30 mg       |
| Esomeprazol | 10mg/zi<br>(G<20kg)<br>20mg/zi(G>20Kg) | 40 mg       |
| Pantoprazol | 1-2 mg/kg/zi                           | 40 mg       |



Tabelul6

| Medicament   | Doze pediatrice | Doze maxime |
|--|-----------------|-------------|
| Inhibitori receptor H2                               |                 |             |
| Ranitidina (este scoasa de pe piata de medicamente)* | 5–10 mg/kg/day  | 300 mg      |
| Cimetidina   | 30–40 mg/kg/zi  | 800 mg      |
| Nizatidina   | 10–20 mg/kg/zi  | 300 mg      |
| Famotidina   | 1 mg/kg/zi      | 40 mg       |

*\* Agenția pentru Alimente și Medicamente (FDA) din Statele Unite, cât și Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) și-au făcut publice deciziile de a reevalua prezența N-nitrosodimetilaminei în medicamentele care conțin ranitidină. Această substanță, cunoscută și sub denumirea de dimetilnitrosamină, este suspectată, pe baza unor studii făcute pe animale, că ar putea fi un carcinogen uman (o substanță care poate produce cancer).*

### 8.3. TERAPIA CHIRURGICALA

Terapia chirurgicala antireflux, reprezentata in principal de fundoplicatura, trebuie luata in considerare in urmatoarele cazuri:

1. Complicații BRGE care pun viața în pericol (de exemplu, insuficiență cardiorespiratorie).
2. După eșecul tratamentului medical optim.
3. La pacienții cu simptome refractare la terapia optimă, după evaluare adecvată pentru a exclude alte boli subiacente
4. Pacienți cu afecțiuni cronice (de exemplu, afecțiuni neurologice, fibroza chistica) cu un risc semnificativ de complicații legate de BRGE.
5. Necesitatea farmacoterapiei cronice pentru controlul semnelor și / sau simptomelor BRGE.

### 9. EVOLUTIE SI PROGNOSTIC

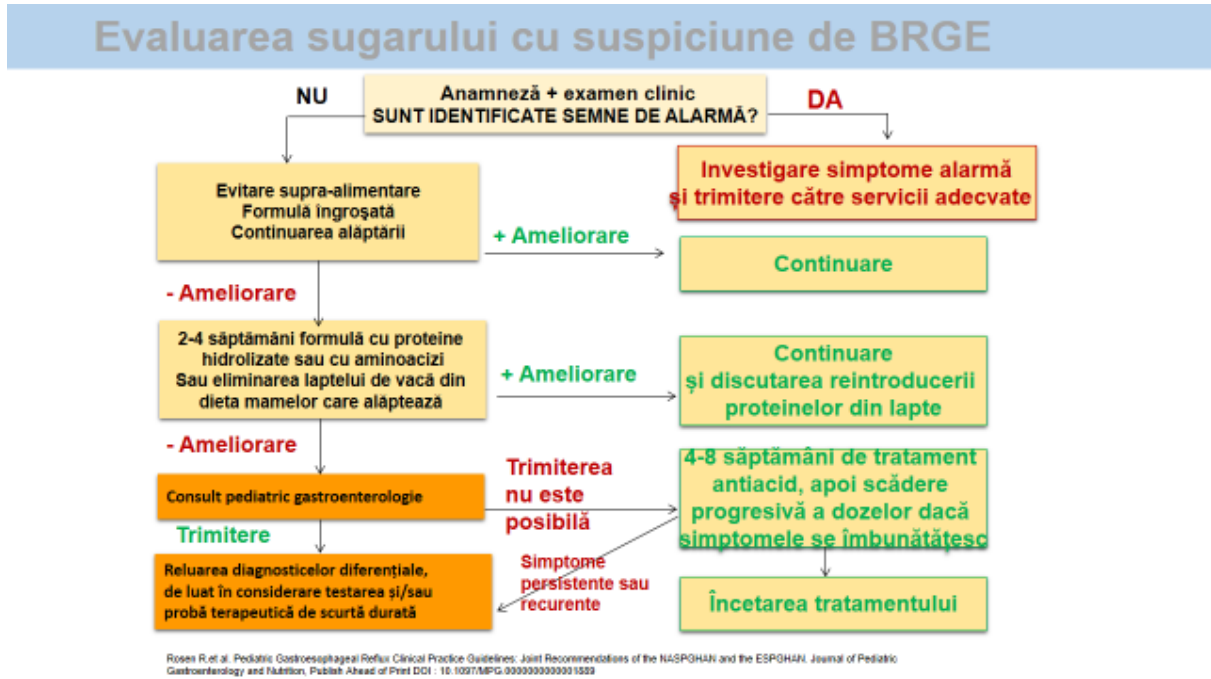
Factorii de prognostic prost sunt reprezentati de debutul simptomelor sub vârsta de 5 ani, prezența esofagitei de la debut, necesitate administrării de IPP de la debut .

NU exista corelatii asupra prognosticului legate de sex, etnie, antecedente familiale de BRGE, numărul de vizite la medicul specialist gastroenterolog, greutatea corporală la

debutul BRGE, prezența simptomelor respiratorii la debutul BRGE , apariția precoce a complicațiilor BRGE

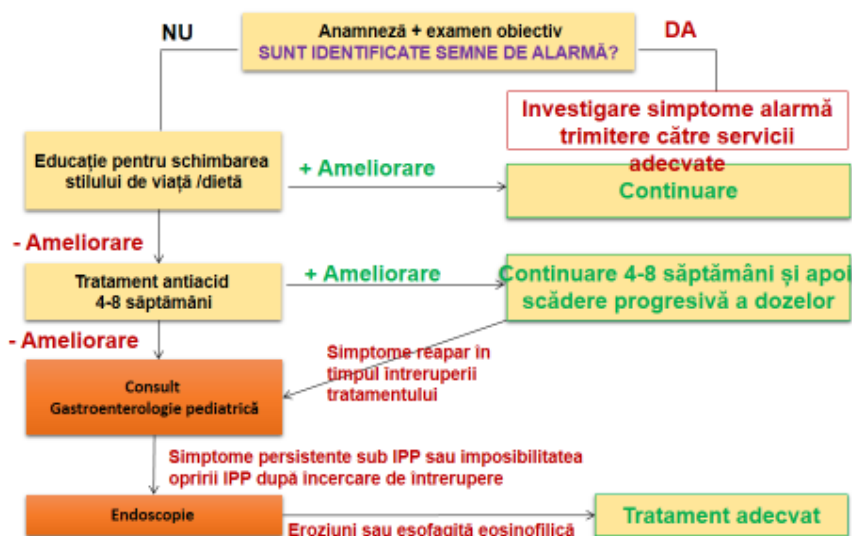
Algoritmul de abordare practică a sugarului (tabelul 7) și copilului mare (tabelul 8) cu suspiciune de BRGE sunt prezentate mai jos.

Tabel 7



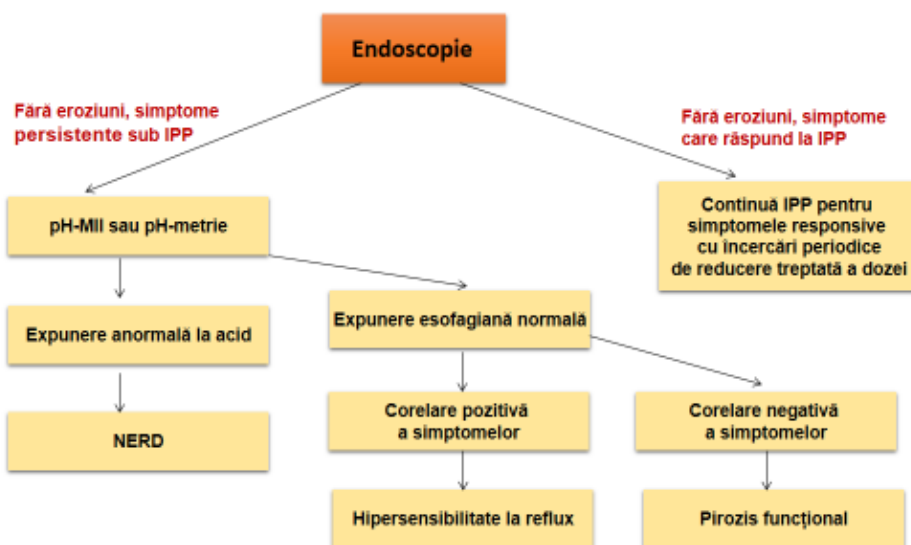
Tabel 8

## Evaluarea copilului cu simptome tipice BRGE I



Rosen R et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/MPG.0000000000001529

## Evaluarea copilului cu simptome tipice BRGE II



Rosen R et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/MPG.0000000000001529

**ACESTA ESTE UN GHID CARE ISI PROPUNE SA AJUTE MEDICUL CURANT IN TRATAREA PACIENTILOR CU RGE/BRGE( DATELE DIN ACEST GHID AU LA BAZA RECOMANDARILE SOCIETATILOR INTERNATIONALE DE SPECIALITATE).PE BAZA LUI SI IN FUNCTIE DE POSIBILITATILE MATERIALE ALE FIECAREI INSTITUTII MEDICALE SE POATE REALIZA UN PROTOCOL PROPRIU. ACEST GHID CUPRINDE DOAR RECOMANDARI FARA A ISI PROPUNE SA INLOCUIASCA GANDIREA CLINICA A MEDICULUI CURANT.PE BAZA EXPERIENTEI MEDICALE A FIECARUI**

**SPECIALIST SI IN CONCORDANTA CU PARTICULARITATILE FIECARUI CAZ ESTE ACCEPTATA TERAPIA EMPIRICA PE O PERIOADA LIMITATA DE TIMP, ATUNCI CAND SIMPTOMATOLOGIA CLINICA ESTE ZGOMOTOASA, ESTE INALT SUGESTIVA PENTRU BRGE SI MIJLOACELE MATERIALE NU PERMIT INVESTIGATII SUPLIMENTARE.**

#### Bibliografie

1. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, 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.

2. 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 and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66:516-54.

3. Ayerbe JIG, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019; 22(2):107-121.