

SINDROMUL DE TUSE RECURENTĂ LA COPII CU BOALA DE REFLUX GASTRO-ESOFAGIAN

Ianoș Adam ¹, Consuela Adam ², Svetlana Șciuca^{1,3}

¹Department of Pediatrics, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

²Department of Histology, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”

³IMSP Mother and Child Institute, Clinic of Pulmonology, Chisinau, Republic of Moldova

Rezumat.

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune cronică recidivantă, cu semne clinice caracteristice, condiționată de dereglarea funcției evacuator-motorii a zonei gastro-esofagiene, caracterizată prin reflux spontan sau recurent al conținutului gastric sau gastro-intestinal în esofag cu apariția tulburărilor funcționale și leziunilor anatomopatologice ale mucoasei esofagului distal. Refluxul gastro-esofagian poate prezenta manifestări digestive și extra-digestive. Cele mai importante manifestări extra-digestive la copii sunt tusea cronică și *wheezing*-ul.

În diagnosticul refluxului gastro-esofagian patologic asociat tusei cronice este important utilizarea metodelor avansate de explorare gastro-esofagiană, ce includ impedanța intraluminală esofagiană combinată cu monitorizarea pH-ului gastro-esofagian 24 ore, pH-metria nictemerală, examenul endoscopic cu biopsii multiple.

Managementul BRGE asociate tusei cronice este diferențiat la copii de diferite vârste, cu accent primar pe alimentarea corectă și terapia posturală, modificarea stilului de viață și evitarea deprinderilor nocive, educația pacientului/părinților ca parte componentă a tratamentului refluxului gastro-esofagian. La pacienții pediatrici cu tuse cronică comorbidă BRGE, tratamentul medicamentos este indicat numai la prezența simptomelor gastro-intestinale tipice ale refluxului – regurgitație recurentă, pirozis, dureri în piept sau epigastrice la copiii mai mari, postura gâtului/arcuirea spatelui la sugari. Se recomandă utilizarea metodelor de tratament postural și dietetic asociat cu inhibitorii pompei de protoni ca tratament de primă linie al BRGE cu esofagită erozivă la sugari și copii sau utilizarea H₂ histamino-blocatorilor dacă IPP nu sunt disponibile sau contraindicate, pentru o perioadă maximă de 4-8 săptămâni, cu reevaluarea clinică ulterioară a pacienților.

Cuvinte cheie: tuse cronică, refluxul gastro-esofagian, copii

SYNDROM OF THE CHRONIC COUGH IN CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Summary

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic recurrent condition characterized by the dysfunction of the gastroesophageal motor-evacuation function. It is characterized by the spontaneous or recurrent reflux of gastric or gastrointestinal contents into the esophagus, leading to functional disorders and anatomopathological lesions of the distal esophageal mucosa. Gastroesophageal reflux can present with digestive and extra-digestive manifestations. The most important extra-digestive manifestations in children are chronic cough and wheezing.

In the diagnosis of pathologic gastroesophageal reflux associated with chronic cough, the use of advanced gastroesophageal exploration methods is important, including esophageal intraluminal impedance combined with 24-hour gastroesophageal pH monitoring, ambulatory pH-metry, and endoscopic examination with multiple biopsies.

The management of GERD associated with chronic cough is differentiated in children of different ages, with a primary focus on proper nutrition and postural therapy, lifestyle modifications, and avoidance of harmful habits. Patient/parent education is an integral part of gastroesophageal reflux treatment. In pediatric patients with comorbid chronic cough and GERD, medication treatment is indicated only in the presence of typical gastrointestinal symptoms of reflux, such as recurrent regurgitation, heartburn, chest pain, or epigastric pain in older children, and neck posture/back arching in infants. The use of postural and dietary treatment methods combined with proton pump inhibitors (PPIs) is recommended as first-line treatment for GERD with erosive esophagitis in infants and children, or the use of H2 histamine blockers if PPIs are unavailable or contraindicated, for a maximum period of 4-8 weeks, with subsequent clinical reevaluation of patients.

Keywords: chronic cough, gastroesophageal reflux, children

Actualitate.

Definiție și mecanisme de declanșare a tusei. Tusea este un act reflex, declanșat de iritarea căilor respiratorii, al cărui efect este expulzarea conținutului arborelui bronșic. Acest act reflex se datorează prezenței receptorilor cu localizare în căile respiratorii de la faringe până la nivelul bronhiilor terminale și ariile extra pulmonare – pleură, diafragmă, pericard, peritoneu, ficat, splină,

conduct auditiv extern. Sunt receptori care reacționează preponderent la stimuli mecanici, fiind localizați în laringe, trahee, bifurcația traheei și a bronhiilor sau la stimuli chimici variați cu localizare preponderentă în bronhiile de gradul II. Ca și sursă de stimulare a receptorilor servesc stimulii inflamatori (edemul și hiperemia mucoasei respiratorii), mecanici (praf, fum), chimici (gaze iritante), termici (inhalarea aerului foarte rece sau cald).

Actul de tuse este realizat prin căile de transmitere centripete, centrifuge și centrii nervoși centrali. Căile de transmitere centripete sunt reprezentate de nervul vag, trigemen, glosofaringian. Calea centrifugă este asigurată de nervii motori cu acțiune asupra mușchilor expiratori și glotei. Centrii nervoși sunt reprezentați de nucleul senzitiv al vagului situate în bulb.

Clasificarea tusei. Tusea se clasifică în dependență de durată în acută și cronică. Tusea acută are o durată de până la 2 săptămâni și în absența comorbidităților este de obicei benignă, frecvent însoțește o infecție virală a căilor aeriene superioare. De asemenea, este cel mai frecvent simptom asociat exacerbărilor unor patologii cronice al căilor respiratorii (BPOC, astmul bronșic, sinuzite). Tusea cronică are o durată mai mare de 3-4 săptămâni, este frecvent un simptom cheie al mai multor afecțiuni cronice pulmonare și poate fi singura caracteristică a mai multor afecțiuni extra pulmonare, în particular al refluxului gastro-esofagian.

Incidența și prevalența tusei cronice. Incidența maladiilor care evoluează cu tuse cronică la copil (bronșita cronică, astmul bronșic, maladii bronhopulmonare cu infecții atipice, malformațiile bronhopulmonare, boli ereditare cu afectare pulmonară, tuberculoza și alte stări patologice) constituie la nivel mondial 0,8-8,6‰ [1,2,3,4,5] și la nivel național – 1,9-3,2‰ [6,7]. Prevalența în SUA este de 3% [8], în China 6,4% [9] România 4 - 17% [3,4]. Conform datelor statistice, 90% din cauzele tusei cronice revin următoarei triade: sinuzitei cronice cu pasaj retro nazal al mucusului pe peretele posterior al faringelui, BRGE, astmul bronșic. Refluxul gastro-esofagian patologic poate fi cauza tusei cronice în 10-70% cazuri [10].

Etiopatogenia tusei cronice.

Cauze frecvente ale tusei cronice. Printre afecțiunile care frecvent sunt asociate tusei cronice se menționează: afecțiunile căilor aeriene superioare (sindromul tusigen al căilor respiratorii), tusea postinfecțioasă, bronșită cronică, aspirație de corp străin, administrare de medicamente (β -blocante, captopril, enalapril), refluxul gastro-esofagian, fibroza chistică, bronșiectaziile, tuberculoza.

Semnificație etiologică. Există diferite caracteristici ale tusei cronice în dependență de factorul etiologic (tab.1).

Tabel 1. Semnificația etiologică a diverselor tipuri de tuse cronică persistentă la copil

Tipul de tuse	Etiologie
Tuse iritativă	Traheită, tuse psihogenă
Tuse paroxistică și emetizantă	Sindrom pertussis, fibroză chistică
Tuse și stridor	Obstrucție laringiană
Tuse și wheezing	Hiperreactivitate bronșică, RGE
Tuse productivă, discontinuă	Bronșită, fibroză chistică
Tuse matinală	Bronșiectazie, fibroză chistică
Tuse preponderant nocturnă	Alergii respiratorii, sinusită, RGE
Tuse declanșată de efort	Astm la efort, fibroză chistică
Tuse sacadată	Pneumonie cu Chlamydia

Definiția refluxului gastro-esofagian patologic. Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE) este o afecțiune cronică recidivantă, cu semne clinice caracteristice, condiționată de dereglarea funcției evacuator-motorii a zonei gastro-esofagiene, caracterizată prin reflux spontan sau recurent al conținutului gastric sau gastrointestinal în esofag cu apariția tulburărilor funcționale și leziunilor anatomopatologice ale mucoasei esofagului distal. Refluxul gastro-esofagian poate prezenta manifestări digestive și extra-digestive. Cele mai importante manifestări extra-digestive sunt: tusea cronică și *wheezing*-ul [11].

Mecanisme patogenice de inducere a tusei cronice de către RGE. Sunt cercetate următoarele ipoteze de inducere a tusei cronice de către RGE:

- teoria refluxului „reflux theory“ ce ne relatează că aspirația conținutului gastric în căile aeriene determină inflamația acestora, bronhoconstricția consecutivă și tuse cronică

- teoria reflectorie „reflex theory“, unde tusea cronică este determinată indirect de RGE printr-un mecanism reflex indus de acidificarea esofagului și stimularea consecutivă a terminațiilor vagale (reflex vago-vagal), întrucât esofagul și arborele bronșic prezintă inervație comună.

Diagnosticul clinic al tusei cronice.

Grupul de experți pentru studiul RGE și tusei cronice ne sugerează următoarele ghiduri care ne facilitează diagnosticul și managementul acestor co morbidități:

- Ghidul CHEST 2017 (protocol Expert Cough Panel and American College of Chest Physicians) ce include studii de cohortă și studii randomizate [10]
- Ghidurile NASPGHAN and ESPGHAN 2018 (Asociația Americană și Europeană de gastroenterologie, hepatologie și nutriție pediatrică ce au ca bază opinia experților [13]
- Ghidul NICE 2015 – bazat pe dovezi de calitate ridicată, moderat și scăzută din studii observaționale [14].

Diagnosticul tusei persistente și refluxului gastro-esofagian

Abordarea diagnostică a tusei cronice asociată RGE este inițiată prin prelevarea detaliată a anamnesticii (debutul tusei, durata, tipul tusei, frecvența episoadelor repetitive de tuse), a antecedentele personale, heredo-colaterale și istoricului bolii: existența bolilor atopice (astm, urticarie, rinită alergică), expunerea la poluanți atmosferici (fumatul pasiv sau praf în casă), manifestări caracteristice pentru aspirarea de alimente sau alte corpuri străine, prezența patologiei cronice (sinusită cronică, fibroză chistică).

De asemenea, sunt importante evaluarea semnelor tipice și atipice ale RGE: pirozis, eructații, regurgități și vomă repetate, hiper salivare, dureri epigastrale. Pentru copiii sugari sunt relevante prezența unor simptome de alertă ale RGE: retardul creșterii asociat cu regurgitare frecvente, vomă repetată, hematemeză, melenă, disfagie, refuzul alimentației, poziție distonică a gâtului (sdr. Sandifer), suferință inexplicabilă la copii, anemie.

Diagnosticul explorativ al tusei cronice

În diagnosticul tusei cronice ne vom axa pe investigații primare: hemoleucograma, examenul sputei și secrețiilor nazale (citologie, cultură bacteriologică), investigații radiologice (sinusurile paranazale, pulmonar) și examene specifice: alergologice, imunologice (teste cutanate, imunograma, IgE serică), explorare funcțională pulmonară, tomografie computerizată a toracelui, cercetări virusologice și microbiologice, bronhoscopie cu biopsia mucoasei bronșice, biopsia pulmonară.

Diagnosticul explorativ al RGE

Conform grupului de experți care au folosit protocolul CHEST (Expert Cough Panel și American College of Chest Physicians) ghiduri metodologice și GRADE (grading of recommendations) în cadrul formatului PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) au formulat următoarele recomandări în diagnosticul paraclinic al tusei cronice comorbide BRGE.

Examine de primă linie: pH metrie gastro-esofagiană 24 ore asociată impendansmetriei esofagiene intraluminale (pH-IML), care are ca scop:

- corelarea simptomelor (inclusiv a tusei) cu evenimente de reflux gastro-esofagian non-acid
- clarificarea rolului refluxului acid și non-acid în etiologia esofagitei și alte semne și simptome sugestive pentru BRGE
- determinarea eficienței terapiei de suprimare a acidului
- diferențierea BRGE non-erozive, esofagului hipersensibil și arsurilor gastrice funcționale la pacienții cu endoscopie digestivă care nu determină leziuni ale mucoasei

Investigații de a doua linie – pH-metria gastro-esofagiană 24 ore realizată când pH-IML nu este disponibilă și se utilizează cu scopul:

- corelarea simptomelor (inclusiv a tusei) cu evenimente de reflux gastro-esofagian
- clarificarea rolului refluxului acid în etiologia esofagitei și alte semne și simptome sugestive pentru BRGE
- determinarea eficienței terapiei de suprimare a acidității gastrice.

Recomandările grupurilor de experți pentru utilizarea examenului endoscopic – endoscopia tractului digestiv superior se efectuează cu biopsii multiple pentru evaluarea complicațiilor BRGE, în cazul suspjecției leziunilor mucoasei sau BRGE refractare la medicație.

Recomandările experților privitor altor manopere și tehnici de explorare ale RGE – grupul de lucru nu recomandă efectuarea de rutină a radioscopiei de contrast cu bariu sau ultrasonografiei pentru diagnosticul BRGE la sugari și copii, se acceptă acest examen doar pentru a exclude anomalii anatomice ale tractului gastro-intestinal. De asemeni, nu este indicată manometria și scintigrafia pentru diagnosticarea BRGE la sugari și copii, se recomandă utilizarea manometriei când se suspectează tulburări de motilitate. Nu recomandă evaluarea pepsinei salivare sau altor biomarkeri pentru diagnosticul BRGE. Testul cu inhibitorii pompei de protoni (IPP) nu se recomandă ca test de diagnostic pentru BRGE la sugari și ca test de diagnostic pentru RGE la pacienții care se prezintă cu

simptome extra esofagiene. Este indicată o probă terapeutică de 4-8 săptămâni cu IPP la prezența simptomelor tipice (arsuri la stomac, durere retrosternală sau epigastrică) la copii.

Managementul BRGE asociate tusei cronice

Grupul de experți CHEST in cadrul formatului PICO au efectuat patru revizuri sistematice al publicațiilor de specialitate la copii cu tuse cronică (durată >4 săptămâni), fără boală pulmonară subiacentă asociată RGE pentru a răspunde la următoarele întrebări:

1. Care sunt indicațiile tratamentului empiric pentru BRGE la copii cu tuse cronică ce nu prezintă simptome gastrointestinale ale RGE?
2. În ce măsură tratamentul BRGE asigură managementul eficient al tusei cronice la copii în cazul asocierii acestor nosologii?
3. Ce medicație eficientă utilizăm al RGE și pentru ce durată la copii cu simptome gastrointestinale asociate tusei cronice?
4. Ce investigații și criterii de diagnostic determină cel mai bine BRGE ca cauză a tusei cronice?

Grupul de experți (PICO) vin cu o serie de recomandări pentru copiii cu vârsta ≤ 14 ani, care prezintă tuse cronică fără o boală pulmonară subiacentă asociată BRGE. Astfel, nu este indicat tratamentul BRGE, atunci când nu există caracteristici clinice ale refluxului gastro-esofagian, cum ar fi regurgitarea recurentă, distonia, postura specifică (Sandifer) la sugari sau arsuri la stomac/durere epigastrică la copii mai mari (recomandare Grad 1B). La pacientul pediatric ce prezintă simptome și semne sau teste conformatoare în concordanță cu refluxul gastro-esofagian patologic, se recomandă tratamentul BRGE în conformitate cu ghidurile bazate pe dovezi (recomandare Grad 1B), pentru o perioadă de 4- 8 săptămâni, iar apoi răspunsul lor reevaluat (declarație neclasată, bazată pe consens). De asemeni, medicația utilizată pentru abordarea „procesului de tratament” depinde de vârsta copilului, regimul de alimentare și simptome, iar IPP și antagoniștii receptorilor H_2 nu trebuie utilizați mai mult de 4-8 săptămâni fără o evaluare suplimentară. Pentru investigarea copiilor suspecți se recomandă utilizarea ghidurilor BRGE ale societăților NICE și ESPGHAN (declarație neclasată bazată pe consens). Ghidurile de diagnostic ale RGE recomandă diagnosticul în dependență de vârsta copilului și de asocierea simptomelor caracteristice. În majoritatea cazurilor de suspjecție a BRGE, endoscopia este sugerată înainte de pH-metrie gastro-esofagiană 24 ore sau impendansmetrie.

Managementul terapeutic al RGE asociat tusei cronice.

Recomandări pentru regimul alimentar. Ghidurile internaționale sistematizează recomandările cu privire la alimentarea și poziționarea corectă a sugariilor care prezintă RGE. La sugari cu RGE este

indicat utilizarea amestecurilor îngroșate sau administrarea amestecurilor cu formulă pe bază de proteine (sau pe bază de aminoacizi) extensiv hidrolizat pentru o perioadă de la 2 până la 4 săptămâni. De asemeni, se recomandă modificarea volumelor și frecvenței de hrănire în funcție de vârstă și greutatea copilului pentru a evita supraalimentarea la sugari.

Este importantă evaluarea masei corporale la copii, deoarece studiile relatează că greutatea corporală excesivă este asociată cu o creștere a prevalenței BRGE, fapt care impune ajustarea regimului alimentar corespunzător vârstei copilului. Se recomandă poziționarea corectă în timpul somnului a copiilor cu utilizarea ridicării capului sau poziția de decubit lateral stâng. Este foarte importantă educația pacientului/părinților ca componentă importantă a tratamentului BRGE.

Medicația BRGE asociată tusei cronice. Grupul de experți CHEST în cadrul formatului PICO au formulat o listă de recomandări al terapiei medicamentoase la copiii cu tuse cronică asociată BRGE. La pacientul pediatric (sugari și copii) se recomandă utilizarea IPP ca tratament de primă linie al BRGE cu esofagită erozivă sau utilizarea H₂ histamino-blocatorilor (H₂RA) dacă IPP nu sunt disponibile sau contraindicate. Este indicată terapia cu H₂RA sau IPP pentru tratamentul simptomelor tipice (arsuri la stomac, dureri retrosternale sau epigastrice) pentru o perioadă de 4-8 săptămâni, cu evaluarea cauzelor alternative ale simptomelor la sugari și copii ce nu răspund la terapie optimă cu H₂RA sau IPP în această perioadă. De asemeni, nu se recomandă terapia cu H₂RA și IPP pentru tratamentul plânsului sau regurgitărilor la sugari sănătoși. În aceleși context nu este indicată utilizarea H₂RA sau IPP la pacienții cu simptome extra esofagiene (tuse, respirație șuierătoare, astm), cu excepția prezenței simptomelor și/sau diagnosticului tipic de BRGE.

Atenționări și recomandări ale experților privitor altor terapii ale BRGE. Grupul de experți nu recomandă utilizarea antiacidelor/algiનાților pentru tratamentul sugarilor și copiilor cu BRGE. Nu este indicată administrarea prokineticelor (domperidonă și metoclopramid) în tratamentul BRGE la sugari și copii, sau altor prokinetice (eritromicină, betancol) ca tratament de primă linie la sugari și copii cu BRGE. De asemeni, nu se recomandă terapia prin masaj pentru a trata BRGE la sugari sau tratamente complementare precum prebiotice, probiotice sau medicamente pe bază de plante. Este indicată utilizarea baclofenului înainte de intervenția chirurgicală la copii la care alte tratamente farmacologice au eșuat.

Poate fi luată în considerare intervenția chirurgicală anti reflux la sugari și copii cu BRGE cu complicații care pun viața în pericol (insuficiență cardio-respiratorie), eșecul tratamentului medicamentos, prezența unor afecțiuni cronice (tulburări neurologice, fibroza chistică), risc

semnificativ de complicații legate de RGE, necesitatea farmacoterapiei de durată pentru controlul semnelor și/sau simptomelor de BRGE.

Concluzii

Asocierea bolii de reflux gastro-esofagian cu tusea cronică la copii este frecventă, uneori subestimată, deseori cu manifestări atipice ce necesită examinări complexe și consult medical specializat multidisciplinar (ORL, gastroenterolog, pneumolog).

În diagnosticul refluxului gastro-esofagian patologic asociat tusei cronice este important utilizarea metodelor avansate de explorare gastro-esofagiană, ce includ impedanța intraluminală esofagiană combinată cu monitorizarea pH-ului gastro-esofagian 24 ore, pH-metria nictemerală, examenul endoscopic cu biopsii multiple.

Managementul BRGE asociate tusei cronice este diferențiat la copii de diferite vârste, cu accent primar pe alimentarea corectă și terapia posturală, modificarea stilului de viață și evitarea deprinderilor nocive, educația pacientului/părinților ca parte a tratamentului refluxului gastro-esofagian.

La pacienții pediatrici cu tuse cronică comorbidă BRGE, tratamentul medicamentos este indicat numai la prezența simptomelor gastrointestinale tipice ale refluxului (regurgitație recurentă, pirozis, dureri în piept sau epigastrice la copiii mai mari, postura gâtului/arcuirea spatelui la sugari, etc.).

Se recomandă utilizarea metodelor de tratament postural și dietetic asociat cu inhibitorii pompei de protoni ca tratament de primă linie al BRGE cu esofagită erozivă la sugari și copii sau utilizarea H₂ histamino-blocatorilor dacă IPP nu sunt disponibile sau contraindicate, pentru o perioadă maximă de 4-8 săptămâni, cu reevaluarea ulterioară a pacienților.

Bibliografie

1. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger MM, et al. Use of management pathways or algorithms in children with chronic cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;151(4):884-890
2. Kahrilas PJ, Altman KW, Chang AB, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux in adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;150(6):1341-1360
3. Felea D., Cosmescu A., Slănină A.M., et al. – Studiul etiologic al tusei cronice la copil și adolescent, Congresul Internațional de Pediatrie, Sibiu, 27-30 septembrie 2007
4. Cernătescu I – Tusea cronică persistentă la copil, în Ciofu E, Ciofu C: *În: Pediatria*, ediția I, Editura Medicală, București, 2001: 260-262.
5. Chang AB., Glomb WB., Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP Evidence – Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2006, 129, 260-286
6. Sciuca S. Bronhopatii recurente și cronice la copil Chișinău 2002, 370 p.
7. Sciuca S. Esențialul în pneumologia copilului, Chișinău, „Tipografia centrală”, 2007, 256:46-51.

8. Morice AJ: The etiology, diagnosis and treatment of cough. *J Thorac Dis.* 2014 Oct; 6 (Suppl 7): S759–S761.
9. Chow PY – Ng D K K, Chronic cough in children, *Singapore Med J*, 2004, 45, 462-469
10. Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children. CHEST Guideline and Expert Panel Report Anne B. Chang, MBBS, PhD, MPH; John J. Oppenheimer, MD; Peter J. Kahrilas, MD; Ahmad Kantar, MD; Bruce K. Rubin, MD; Miles Weinberger, MD, FCCP; and Richard S. Irwin, MD, Master FCCP; on behalf of the CHEST Expert Cough Panel CHEST 2019; 156(1):131-140.
11. Harding SM, Guzzo M, Richter JE – The prevalence of gastroesophageal reflux in asthma patients without reflux symptoms, *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162, 1, 34-3
12. Shields MD., Bush A., Everard ML. Recommendations for the assessment and management of cough in children. British Thoracic Society Cough Guideline Group. *Thorax*, 2008, 63 (Suppl III), 1-15.
13. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, 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, Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554.
14. NICE guideline. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1>. Accessed August 19, 2018.