

Problemas digestivos en el adolescente

Dr. P. Zubillaga

Introducción

Se ha escrito poco sobre los cambios que el aparato digestivo experimenta en la adolescencia. Parece como si, aparte del cambio en tamaño, no ocurriera nada nuevo en esa época de la vida, como si sus funciones primordiales, es decir, el procesamiento y utilización de los nutrientes, la homeostasis del medio interno y su contribución a la función inmunitaria estuvieran ya listas y maduras desde tiempo atrás. Muchos de los problemas digestivos del adolescente son patología que arrastra de épocas anteriores. Yo no me voy a referir a ellos. Tampoco me detendré en los procesos agudos. Voy a comentar tres cuadros, que sin ser exclusivos del adolescente, parece que se dan en ellos con especial frecuencia. Y en cada uno de ellos, de forma muy breve, tocaré única y exclusivamente los puntos que me parecen de mayor interés y actualidad.

Enfermedad inflamatoria intestinal crónica

Adolescencia y patología digestiva es casi sinónimo de enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIIC). Y hablar de inflamatorias crónicas es hablar de la enfermedad de Crohn (EC) y de la colitis ulcerosa (CU). Pero conviene aclarar que ni las inflamatorias son privativas de la adolescencia, ni se reducen a esos dos procesos aunque ciertamente sean los más representativos del grupo.

Los datos más próximos a nosotros, aunque son de hace 9 años, proceden de un estudio multicéntrico que hicimos los que nos autodenominamos grupo Ebro (1) Se reunieron 60 casos de pacientes menores de 15 años diagnosticados en el período de 15 años que va de 1975 a 1991. Esto supone una incidencia de 0,57 por cien mil. Pero se observan diferencias importantes entre las comunidades del grupo. Por ejemplo, mientras que en Aragón y la Rioja es de 0,25 – 0,40, en el País Vasco y en Navarra es con 0,80-0,90, el doble. Con respecto a la distribución por sexos 55% eran varones y 45% niñas. Había diferencias notables, en lo referente a sexos, considerando de forma

aislada la EC y la CU. En la primera la proporción era de 23/11 a favor de los chicos, y en la segunda de 17/6 a favor de las chicas.

La clínica no muestra datos diferentes de los ya conocidos. Las rectorragias son más frecuentes en la colitis ulcerosa, los síntomas de afectación general (fiebre, desnutrición) y las manifestaciones extradigestivas son más frecuentes en la EC. Pero con todo y siendo importantes las manifestaciones clínicas, el diagnóstico lo dan en definitiva las exploraciones complementarias y la evolución. En general es posible distinguir una EC de una CU, pero no siempre es así.

El pediatra de familia tiene su papel que cumplir en este capítulo, y por eso he pensado que puede ser de interés el disponer de una serie de plantillas o formularios que se han diseñado para controlar la evolución de estos pacientes. El más conocido, para el caso de la EC, es el PCDAI (2) o índice de actividad de la enfermedad de la EC en niños, adaptado de otro similar anterior preparado para adultos. Valora una serie de datos clínicos recogidos durante los 7 días precedentes a la visita, unos datos de laboratorio y otros procedentes de la exploración. Una puntuación superior a 30 sería indicativo de enfermedad grave.

El índice de actividad de LLOYD-STYLL (3) es más sencillo, válido para documentar la evolución de la enfermedad en cada caso concreto y se aplica tanto a la EC como a la CU.

Otro esquema para valorar el grado de actividad de la EC, propuesto por gastroenterólogos infantiles alemanes y suizos es el propuesto por KARSTEN y cols.(4). Parece muy sencillo, pero no tengo ninguna experiencia con él.

Si hay pocos cambios en lo que se refiere a la clínica, no puede decirse lo mismo de la etiopatogenia, cambios que a su vez han dado lugar a nuevas propuestas de tratamiento. Hay muchos datos que hablan a favor de que, tanto en la EC como en la CU están implicados factores genéticos y ambientales. Se ha conseguido tipos de ratas en los que una manipulación en los genes responsables de la inmunidad innata da lugar a lesiones intestinales comparables a las que se dan en la EC y en la CU. En ninguno de los casos la enfermedad tiene lugar si se mantiene a los animales en ambiente estéril,

pero sí aparece cuando en un ambiente normal el colon se puebla de bacterias que constituyen lo que se supone que es una microflora habitual. De qué manera esta microflora a la que se supone normal es capaz de llevar a una tal situación patológica es lo que en este momento más se está estudiando (5)

La idea de que en las EIIC los agentes infecciosos juegan un papel importante no es de ahora. Pero los intentos de encontrar el germen o los gérmenes implicados ha fracasado siempre hasta ahora. El último acusado ha sido el virus del sarampión salvaje o el atenuado e la vacuna. Una publicación de WAKEFIELD (6) en la que se decía que se habían encontrado virus del sarampión en el tejido intestinal e los pacientes de EC, dió lugar a una serie de publicaciones y... a un descenso del número de niños vacunados con la vacuna triple vírica. Puede decirse en este momento que esa relación no está en absoluto comprobada. Pero todavía hace un mes se ha publicado un trabajo (7) según el cual el sarampión pasado antes de los 5 años de edad está en relación con una mayor incidencia tanto de la EC como de la CU. Y uno no se explica el porqué había tan pocas inflamatorias en las épocas en que había tanto sarampión.

De todas formas, en este momento, más que ese hipotético agente, se piensa que la clave está en el tipo de reacción inmunitaria. Y las investigaciones están centradas en el porqué y en el cómo esos 2 kg de bacterias que una persona adulta tiene en el colon llegan a un acuerdo con nosotros para poder vivir en paz sin que el sistema inmunitario les dañe. Las previsiones son optimistas en el sentido de que se espera se descubrir en breve plazo en qué consiste ese fallo de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo (8).

Las nuevas modalidades de tratamiento de la EIIC sólo se comprenden si se explican en función de esos nuevos conocimientos sobre su etiopatogenia (9). Se piensa que el la enfermedad comienza cuando ese o esos antígenos, X, atraviesan la barrera intestinal y así, de una forma totalmente empírica, se han usado y se siguen usando los antibióticos y se están ensayando los probióticos en un intento de volver menos ofensiva la flora intestinal de estos enfermos.

Una vez que ese antígeno atraviesa esa barrera, es captado por células presentadoras de antígenos. Estas células pueden ser los macrófagos, las células dendríticas intersticiales o los mismos enterocitos. Como freno de esta segunda fase en la que el antígeno es reconocido y activa los linfocitos CD4, se han propuesto: azatioprina, 6 mercaptopurina, el tracolimus y el metotrexato.

Estos linfocitos T estimulados, dependiendo del tipo de estímulo, derivan en dos posibles líneas: la Th1 y la Th2. La primera, la Th1 lleva a la producción de interleukina 2 y de interferon gama. La Th2 produce interleukinas 4,5 y 10. Parece que en la EC predomina la primera y en la CU la segunda. A su vez, el interferon gama de los linfocitos T activados estimulan en los macrófagos la producción de interleukinas 12 y 18, y estas a su vez estimulan la diferenciación de los linfocitos Th1. Los macrófagos activados producen también citocinas proinflamatorias como la IL-1, la IL-8 y el factor de necrosis tumoral. Para disminuir o anular esta fase en la que los macrófagos activados producen las citocinas proinflamatorias se emplean: los anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral (Infliximab), muy de moda ahora, los corticoesteroides, la talidomida y la interleukina 10.

El factor de necrosis tumoral parece tener un papel decisivo a la hora de activar nuevos macrófagos y de producir sustancias proinflamatorias, y estimular en los granulocitos las sustancias (integrinas) necesarias para que primero se adhieran al endotelio vascular y luego lo atraviesen llegando a sí a los focos de inflamación. Para influir sobre la fase en la que los leucocitos son reclutados, emigran y se adhieren a la membrana vascular para atravesarla, se están ensayando la heparina, y diferentes anticuerpos antiintegrina.

Estas sustancias proinflamatorias producen una lesión de la pared intestinal. Como freno a estas lesiones, se emplean aminosalicilatos, los corticoides y anestésicos locales. Y por último, para estimular la fase de reparación de los tejidos dañados, se ensayan la heparina, la interleukina 11 y la nicotina. Se supone que el efecto beneficioso de las dietas elementales y poliméricas se ejerce a este nivel.

Dolores de vientre recidivantes

El segundo proceso del que quiero hacer un comentario es el de los dolores de vientre recidivantes (DAR). Si nos atenemos a cifras, es el problema más frecuente en el adolescente con mucha diferencia sobre los demás. Y por si esto fuera poco, está el tema del *Helicobacter pylori* (HP) y la gran confusión que se ha creado a su alrededor.

Los DAR son muy frecuente y los adolescentes representan la tercera parte de todos los pacientes que con esta patología he visto estos últimos catorce años. Es un problema crónico que puede durar meses y años. Lo que es más discutible es que sea un problema digestivo.

Hace unos diez años comenzó a hablarse del HP como germen que tenía un papel protagonista importante en los DAR y en las dispepsias no ulcerosas del adulto. Desde entonces hasta ahora, a pesar de todo lo que se ha dicho y publicado sobre este tema (10,11), esa relación causal no se ha confirmado.

A la hora de relacionar un germen con una enfermedad hay una serie de procedimientos. Algunos son de tipo estadístico. Lo que se pretende con ellos es averiguar si la presencia del germen en cuestión es, en la población que tiene esa enfermedad, mayor que la que cabría esperar de la simple casualidad. El HP puede detectarse por métodos invasivos (muestras obtenidas por gastroscopia), otros menos invasivos (serología y Enterotest) y otros no invasivos como la prueba de la urea radiactiva en aire espirado o determinación de un antígeno en heces.

He seleccionado algunos trabajos que enfocan el tema desde dos puntos de vista. El primero de ellos es el siguiente: ¿es más frecuente el HP en los niños que tienen DAR que en los que no se quejan de nada?. Uno de esos trabajos estudia la población general mediante serología (12), otro mediante endoscopia (13) y por medio de la urea en aire espirado el tercero (14). Son publicaciones recientes y con un número respetable de niños investigados. La respuesta es negativa en los tres casos.

Otro enfoque distinto, complementario del anterior, es preguntarse si entre la población que se queja de dolores de vientre el HPr es más frecuente que en la población general. En los 4 trabajos que conozco en los que se ha planteado esta pregunta, la respuesta ha sido de nuevo negativa.(15,16,17,18).

Aquí puedo aportar algunos datos propios. He clasificado los 311 pacientes de los que dispongo la serología a HP en dos grupos de edad: menores y mayores de 10 años. La razón de esta distribución es que disponemos en Guipúzcoa de datos que nos permiten conocer la frecuencia de esta positividad serológica en estos dos grupos de edad por un estudio realizado hace tres años por compañeros de nuestro Hospital (19). En el grupo menor de 10 años, los que se quejan de DAR tienen el HP en el 21% de los casos, y esa frecuencia es del 11% en la población escolar supuestamente sana. En los mayores de 10 años esas cifras son del 29% y el 33% respectivamente. Estratificando por edades, las positividades de mi serie de DAR no son superiores a las obtenidas en la población escolar en Francia (12).

La relación estadística es una cosa, la relación de causa a efecto otra distinta y no siempre ambas coinciden. El *Helicobacter* como hipotético causante de los DAR no cumple los postulados originales o modificados de KOCH ni los más recientes de HILL (20).

Mi impresión personal, lo que yo he aprendido con mis pacientes, es que cuando se emplea el tratamiento erradicador, el germen desaparece casi siempre, por lo menos a corto y medio plazo. Pero la mejoría o no mejoría de los síntomas es independiente de que eso ocurra o deje de ocurrir. Y pasa exactamente lo mismo en el caso de la dispepsia no ulcerosa del adulto. Así en este momento, los criterios para tratar o no el HP o para hacer la gastroscopia son criterios de otro tipo, no el hecho de que tenga el germen o no. Todo esto permite decir que los DAR pueden y deben ser tratados por el pediatra de familia. Solamente hay una razón para enviarlos al Hospital, y reconozco que es una razón muy importante y muy respetable, el buscar apoyo moral, el usar la consulta en el Hospital para reforzar una opinión y conseguir una confianza y una relación buena con la familia.

Paralíticos cerebrales con retraso intelectual grave

Por último, quiero exponer algo sobre unos adolescentes que rara vez se quejan, que aunque tengan molestias no pueden explicar lo que les pasa y que tienen una patología crónica digestiva muy importante y muy frecuente. Me refiero a aquellos paralíticos cerebrales que tiene un retraso intelectual grave, que no pueden hablar, que no pueden moverse. No es que sea un problema muy frecuente, porque representan el 1 a 3 por mil niños en edad escolar. Pero todos vosotros los vais a ver más de una vez. Primero porque viven más tiempo que antes, y segundo por que hay un proceso de normalización, es decir, de sacarlos de instituciones especiales e integrarlos en los circuitos normales. Y entre estos circuitos está el sanitario.

Los problemas digestivos crónicos son en ellos frecuentes: en el 60% tienen trastornos de deglución, en el 32% regurgitaciones o vómitos, en el 74% estreñimiento crónico, en el 32% aspiraciones broncopulmonares (21) Y todo esto, con sus correspondientes síntomas, pasa muchas veces desapercibido. En realidad, no es que pase desapercibido, es que no se le da importancia. Esto es algo que se debe a una actitud de, ante un cuadro tan aparatoso de malformaciones e invalidez, dar por natural todo lo que en ellos ocurra. Aunque es justo reconocer que últimamente esta postura tiende a ser menos general que hace unos años.

Los trastornos de la deglución son muy frecuentes, y van desde casos que pueden tratarse de una forma relativamente sencilla hasta otros en los que la alimentación por boca es imposible. En su origen están las lesiones neurológicas y se han ideado una serie de escalas o baremos para sistematizarlos (22) En la práctica, y en los casos en los que esos trastornos son de cierta importancia, son fuente de aspiraciones con todo lo que esto lleva consigo, desde casos sobreagudos causantes de muerte, hasta casos crónicos que al final obligan a abandonar la alimentación por boca y recurrir a la gastrostomía.

El reflujo patológico es en ellos muy frecuente y puede dar cuadros clínicos más o menos completos: vómitos, regurgitaciones, rumiación, aspiraciones broncopulmonares y postura en hiperextensión de cabeza y cuello. Pero no puede

recogerse ese componente subjetivo de todo reflujo, esa sensación de dolor o de quemazón. Por eso, las primeras observaciones se basaban en síntomas clínicos, y esto ocurría cuando ya había hematemesis o cuadros más avanzados todavía, con ulceraciones y estenosis esofágicas. Cuando se ha utilizado la pnehachimetría en pacientes institucionalizados con cociente intelectual inferior a 50, se ha encontrado situaciones claramente patológicas en el 48% de los casos (23), es decir, prácticamente en la mitad. La esofagitis estaba presente en el 69%, esófago de Barret en el 14% y estenosis esofágica en el 4%. Y esto debe de considerarse como un mínimo, porque estas determinaciones se han hecho solamente en el grupo que tenía ya síntomas clínicos evidentes.

Es muy posible que en el origen de este cuadro se sumen una serie de factores desfavorables: la postura de tumbado, las malformaciones columna, medicación antiepiléptica y sedante, estreñimiento, hipotonía de la musculatura y las lesiones del sistema nervioso central.

El diagnóstico debe de sospecharse en todos los casos de vómitos de repetición, de rumiaciones o de molestias o quejas que no se puedan explicar claramente. Y el personal que cuida a estos pacientes debe de estar adecuadamente instruido en este sentido.

El tratamiento médico del reflujo es muchas veces ineficaz. Incluso en aquellos casos en los que los síntomas mejoran, uno se queda con la duda de si el reflujo persiste con el consiguiente riesgo de aparición de lesiones y complicaciones tardías. La otra posibilidad es la intervención quirúrgica. Esta tiene ya una experiencia de 19 años y si hay algo que haya quedado claro es que viene lastrada, en este grupo de pacientes, con una tasa de complicaciones graves muy alta (24,25,26,27). Más de la tercera parte de los casos tienen postoperatorios con complicaciones graves y la mortalidad es mucho más alta que en otros grupos. En cuanto al resultado de la intervención a largo plazo, no hay datos publicados, aunque es cierto que hay algunos recientes referidos a la población general adulta que cuestionan la eficacia de esta intervención (28,29).

La prevención pasa por ofrecer a estos pacientes cuidados personalizados que mejoren en lo posible todos sus síntomas molestos: alimentación y postura adecuadas, fisioterapia, corrección de sus deformidades, mejorar su estreñimiento y un largo etc.

La gastrostomía y la alimentación exclusiva o parcial a través de ella es una situación a la que puede llegarse en más de una ocasión. Es una decisión delicada pero no cabe duda de que hay ocasiones en las que proporciona resultados francamente buenos en cuando a evitar aspiraciones y, sobre todo, mejorar situaciones de desnutrición más o menos graves. La intervención puede empeorar un reflujo preexistente, por lo que muchas veces se simultanea con una corrección quirúrgica del reflujo. No todos están de acuerdo con esta postura, ya que supone añadir un riesgo importante a una intervención que no lo tiene, y aconsejan hacer primero una gastrostomía sin más, y recurrir a la corrección quirúrgica del reflujo más tarde y si no queda otro remedio.

En cuanto al estreñimiento es muy corriente y muy rebelde. Habitualmente es bien tolerado y se llega a situaciones difíciles de comprender para una persona que no está habituada a ver este tipo de enfermos. En su origen estarán sin duda una serie de factores como son: inmovilidad, hipotonía muscular, medicación y lesiones nerviosas. Una dieta correcta es una premisa exigible en todos los casos. Generalmente no hay forma de evitar los laxantes o enemas. El cisapride no da buenos resultados (30) Se han recomendado los glucomananos (31) unos preparados de fibra soluble ya que, al parecer proporcionan buenos resultados.

No es raro que, a pesar de prodigar todo tipo de cuidados, se llegue a situaciones de desnutrición más o menos graves. Esta es una población que ha de considerarse como de alto riesgo nutricional y el pediatra debe de vigilar su evolución con cuidado. Esta vigilancia encuentra una serie de pegas, entre las que no es la menor la dificultad o imposibilidad de medir su talla. Cuando sus contracturas y deformidades no lo permiten, pueden utilizarse otros sistemas de medición alternativos como son la longitud de la pierna (32) o la distancia rodilla-talón (33).

Previsiones de futuro

Es de suponer que durante los próximos años se aclare mucho el por ahora confuso y poco satisfactorio panorama de las EIIC, mientras que no son previsibles, por razones muy diferentes en ambos casos, cambios en los DAR o en los problemas de los paralíticos. Es difícil hacer previsiones sobre la influencia que los avances en genética

van a tener sobre la Medicina en general y las patología digestiva en particular. La impresión de los expertos (34) es de que alrededor de este tema se ha originado un entusiasmo poco realista. Sin negar su importancia, lo más probable es que el conocimiento de la naturaleza y ubicación de los genes va a tener, a corto plazo, poca influencia sobre el manejo de la mayoría de la patología, por lo que no debe postergar el interés por otros campos de acción por ahora más productivos como son el tratamiento adecuado del medio ambiente, de las diferencias socioeconómicas y del estilo de vida.

Quizá la única excepción a esa postura un poco pesimista de lo que la genética pueda suponer por ahora para nosotros sea el caso de la enfermedad celíaca. En este proceso tenemos la posibilidad de: por un lado, determinar si se da o no la predisposición genética necesaria, y por otro, si están presentes o no marcadores muy fiables de la enfermedad. Esta combinación debe de permitir que a muy corto plazo se lleven a cabo estudios de población y de cribado de la enfermedad. Este es un campo en el que el pediatra de familia tendrá, a no dudar, un papel de primera importancia.

San Sebastián a 30 de Septiembre del 2000

Bibliografía

- 1.- Fernández P, Lozano MJ, Vitoria JC y cols. Estudio multicéntrico de 60 casos de enfermedad inflamatoria intestinal crónica en la infancia en el norte de España. *An Esp Pediatr.* 1994;40: 435-442.).
- 2.- Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS y cols. Development and Validation of a Pediatric Crohns's Disease Activity Index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1991;12: 439-447.
- 3.- Lloy-Styl y cols. *Dig Dis Sci.* 1979; 24: 620-624
- 4.- Karsten Harms H, Blomer R, Berrtele-Harms RM y cols. A paediatric Crohn's disease activity index (PCDAI). Is it useful?. *Acta Paediatr.* 1994; Suppl 395: 22-26.
- 5.- Elson Ch O. Commensal Bacteria as Targets in Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2000: 119: 254-257).
- 6.- Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP, Pounder RE. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol.* 1993;39:345-53.
- 7.- Pardi DS, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Loftus EV, Poland GA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ. Early measles virus infection is associated with the

- development of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95: 1480-1485).
- 8.- French N, Petterson S,. Microbe-host interactions in the alimentary tract: the gateway to understanding inflammatory bowel disease. *Gut.* 2000; 47: 162-163.
 - 9.- Sands BS. Therapy of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2000; 118: S68-S82.
 - 10.- Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, Gastroduodenal Disease, and Recurrent Abdominal Pain in Children. *JAMA.* 1995; 273:729-734.
 11. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is Helicobacter pylori associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ.* 1999; 319: 1040-1044.
 - 12.- Raymond J, Kalach N, Bergeret M, Sauve-Martin H, Benhamou P, Dupont C. Prevalence of Helicobacter pylori infection in children according to their age. A retrospective study. *Arch Pediatr.* 1998; 5: 617-620.
 - 13.- Heikkinen M, Mayo K, Megraud F, Vornanen M, Marin S, Pikkarainen P, Julkunen R. Association of Cag-A positive and CagA-negative Helicobacter pylori strains with patient's symptoms and gastritis in primary care patients with functional upper abdominal complaints. *Scan J Gastroenterol.* 1998; 33: 31-38.
 - 14.- Bode G, Rothenbacher D, Brenner H, Adler G Helicobacter pylori and abdominal symptoms: a population-based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics.* 1998; 101 : 634- 637.
 - 15.- van den Meer SB, Forget PP, Loffeld RJ, Stobbering E, Kuijten RH, Arends JW. The prevalence of Helicobacter pylori serum antibodies in children with recurrent abdominal pain. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 799-801.
 - 16.- Blumel P, David M, Hirschl AM, Kong H. Incidence of increased serum Helicobacter pylori Ugg antibodies in children with and without chronic abdominal pain. *Klin Pediatr.* 1998; 210: 366-369.
 - 17.- Gunel E, Findik D, Caglayan O, Topgac Z. Helicobacter pylori and hypergastrinemia in children with recurrent abdominal pain. *Pediatr Surg In.* 1998; 14: 40-42.
 - 18.- Macarthur C, Saunders M, Feldman W, Ipp M, Winders-Lee P, Roberts S, Best L, Sherman P, Pecharz P, Veldhuyzen van Zanten S. Helicobacter pylori and childhood recurrent abdominal pain: community based case-control study. *BMJ.* 1999; 319: 822-823.

- 19.- Cilla G, Pérez-Trallero E, García-Bengoechea M, Marimón JM, Arenas JI. Helicobacter pylori infection: A seroepidemiological study in Gipuzkoa, Basque Country, Spain. Eur j Epidemiol. 1997; 13: 945-949.
- 20.- Macarthur C, Saunders N, Feldman W. Helicobacter pylori, Gastroduodenal Disease, and Recurrent Abdominal Pain in Children. JAMA. 1995; 273:729-734.
- 21.- Del Giudice E, Staiano A, Capano G, et al. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. Brain Dev 1999;21:307-311.
- 22.- Stallings VA, Zemel BS, Davies JC, Cronk CE, Charney BE. Energy expenditure of children and adolescents with severe disabilities: a cerebral palsy model. Am J Clin Nutr 1996;64:627-634.
- 23.- Böhmer CJM, Niezen-de Boer MC, Klinkenberg-Knol EC, Devillé WLJM, Nadorp JHSM, Meuwisen SGM. The prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease in Institutionalized Disabled Individuals. Am J Gastroenterol 1999;94:804-810.
- 24.- Dedinsky JK, Vane DW, Blacok CT. Complications and reoperation after Nissen fundoplication in childhood. Am J Surg 1987;153:177-183.
- 25.- Pearl RH, Robie SH, Ein SH, et al. Complications of Gastroesophageal Antireflux Surgery in Neurologically Impaired versus Neurologically Normal Children. J Pediatr Surg 1990;25:1169-1173.
- 26.- Martinez DA, Ginn-Pease ME, Caniano DA. Sequelae of Antireflux Surgery in Profoundly Disabled Children. J Pediatr Surg 1992;27:267-273.
- 27.- Tovar JA, Morrás I, Arana J, Garay J, Tapia I. Etude fonctionnelle de reflux gastro-oesophagien chez les enfants encéphalopathes. Chir Pédiatr. 1986;27:134-137.
- 28.- El-Serag HB, Sonnenberg A. Outcome of Erosive Reflux Esophagitis After Nissen Fundoplication. Am J Gastroenterol 1999;94:1771-1776.
- 29.- Rantanen TK, Halme TV, Luostarinen ME, Karhmunmäki LM, Könönen EO, Isolauri JO. The long term results of Open Antireflux Surgery in a Community-Based Health Care Center. Am J Gastroenterol 1999;94:1777-1781.
- 30.- Nurko S, García-Aranda JA, Worona LB, Zlochisty O. Cisapride for the treatment of constipation in children: A double blind study. JPediatr. 2000;136: 35-40.
- 31.- Staiano A, Simenone D, Del Giudice E, Miele E, Tozzi A, Toraldo C. Effect of the dietary fiber glucomannan on chronic constipation in neurological impaired children. J Pediatr. 2000; 136: 41-45.

- 32.- Spender QW, Cronck CE, Charney EB, Stallings VA. Assesment of linear growth of children with cerebral palsy : use of alternative measures to heigth or length. *Develop Med Child Neurol* 1989;31:206-214.
- 33.- Bandini L, Patterson B, Ekwall SW. In Ekwall SW, ed. *Pediatric Nutrition In Chronic Diseases and Developmental Disorders. Prevention, Assesment and Treatment*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1993: 93-98.
- 34.- Holtzman NA, Marteau TM. Will Genetics Revolutionize Medicine?. *NEJM*. 2000;343: 141-144.