

Prevalencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico por pH-metría en recién nacidos prematuros con síntomas sugestivos

Prevalence of gastroesophageal reflux disease found by pH measurements in preterm infants with suggestive symptoms

Carlos Alberto Velasco Benítez,^{1*} Ernesto León Vallejo Mondragón,² Mauricio Alberto Arévalo Sanabria.³

¹ Pediatra, gastroenterólogo y nutriólogo, profesor titular de la Universidad del Valle. Cali, Colombia.

² Pediatra, cardiólogo, profesor de la Universidad Libre, seccional Cali. Cali, Colombia.

³ Pediatra, neonatólogo, profesor asistente de la Universidad del Valle. Cali, Colombia.

*Correspondencia: carlos.velasco@correounivalle.edu.co.

Fecha recibido: 12/10/18

Fecha aceptado: 04/02/19

Resumen

Introducción: el reflujo gastroesofágico (RGE), fenómeno fisiológico común en recién nacidos pretérminos (RNPreT), se diagnostica frecuentemente en neonatos, convirtiéndose en un importante fenómeno clínico en pretérminos. **Objetivo:** determinar la prevalencia y los síntomas de enfermedad por RGE (ERGE) por pH-metría intraesofágica ambulatoria de 24 horas (pHm) en pretérminos. **Metodología:** estudio de prevalencia en pretérminos de una unidad de cuidados intensivos neonatales de Cali, Colombia a quienes, por sospecha clínica de ERGE, se les solicitó una pHm, teniendo en cuenta variables sociodemográficas y clínicas. La estadística incluyó un análisis univariado por medio de medidas de tendencia central y análisis bivariado con la prueba de chi cuadrado (χ^2) y la t de student, siendo significativa una $p < 0,05$. **Resultados:** se analizaron 20 RNPreT de $36,5 \pm 27,6$ días de edad postnatal; de $31,6 \pm 3,8$ semanas de edad gestacional; 12 masculinos. 11 RNPreT (55,0 %) presentaron una pHm anormal. La presencia de residuos y cardiopatía estuvieron asociados con pHm anormal. **Conclusión:** La ERGE por pHm en los RNPreT estudiados tiene una prevalencia relativamente alta en comparación con la literatura mundial, sin encontrar una franca asociación con los síntomas analizados, a excepción de cardiopatía y residuos gástricos.

Palabras clave

Recién nacido, prevalencia, reflujo gastroesofágico, monitorización esofágica.

Abstract

Introduction: Gastroesophageal reflux is a common physiological phenomenon in preterm infants and is frequently diagnosed in neonates for whom it is an important clinical phenomenon. **Objective:** To determine the prevalence and symptoms of gastroesophageal reflux disease (GERD) by 24-hour ambulatory esophageal pH monitoring of preterm neonates. **Methodology:** This is a study of the prevalence of GERD among patients in the Neonatal Intensive Care Unit of Cali, Colombia. Esophageal pH of infants was monitored when GERD was suspected. In addition, sociodemographic and clinical variables were recorded and taken into account. Univariate analysis by means of measures of central tendency and bivariate analysis were performed using the chi-squared test and Student's T test with $p < 0.05$ established as significant. **Results:** Twenty preterm newborns whose ages from birth ranged from 27.6 days to 36.5 days and whose gestational ages ranged from 3.8 weeks to 31.6 weeks were included. Twelve were male, and eleven (55.0%) had abnormal pH. Gastric waste and heart disease were associated with abnormal pH. **Conclusion:** The prevalence of GERD found through pH monitoring was relatively high in this group of infants compared findings in the world literature although no clear associations were found between the symptoms analyzed and other factors except for heart disease and gastric waste.

Keywords

Newborn, prevalence, gastroesophageal reflux, esophageal monitoring.

INTRODUCCIÓN

El reflujo gastroesofágico (RGE), definido como la devolución con o sin regurgitación o vómito del contenido gástrico al esófago, debe diferenciarse de la enfermedad por RGE (ERGE), que incluye una serie de síntomas del RGE que afectan la calidad de vida del niño o complicaciones patológicas tales como falla para crecer, problemas en la alimentación o en el sueño, problemas respiratorios crónicos, esofagitis, hematemesis, apnea y eventos aparentes que amenazan la vida (1, 2). El RGE, además de ser un fenómeno fisiológico común en recién nacidos pretérminos (RNPreT) (3), es un diagnóstico frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), lo que conlleva a estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos intrahospitalarios, por lo que se convierte en un importante fenómeno clínico en las UCIN (4).

El RGE en RNPreT es a menudo diagnosticado y manejado con base en las manifestaciones clínicas más que a paraclínicos específicos; y es escasa la evidencia del daño que causa el RGE en los RNPreT y, por ende, cuestionables los medicamentos anti-RGE usados de rutina en este grupo etario (4).

Entre los signos y síntomas inespecíficos, entre otros, atribuibles a RGE están: intolerancia o aversión a los alimentos, pobre ganancia de peso, regurgitación frecuente, apnea, desaturación, bradicardia, arqueo e irritabilidad (1, 3, 4).

La monitorización del pH en el esófago inferior clásicamente se ha usado para el diagnóstico de RGE en niños y adultos, por medio de la pH-metría intraesofágica ambulatoria de 24 horas (pHm) y la impedanciometría intraluminal multicanal (MII). La MII, además de medir los movimientos esofágicos a líquidos, sólidos y aire por impedanciometría eléctrica, y si los movimientos son anterógrados o retrógrados, simultáneamente combina los parámetros de una pHm (5). Los valores normales de referencia a la pHm en RNPreT son los de Ng y colaboradores (6).

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia y los síntomas de ERGE por pHm en RNPreT del Hospital Universitario del Valle (HUV) Evaristo García de Cali, Colombia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, no experimental, de corte trasversal, comparativo, en RNPreT que fueron hospitalizados en Cuidados Intensivos del Recién Nacido (CIRENA) del HUV Evaristo García de Cali, Colombia, entre enero y junio de 2013, con diagnóstico de prematuridad y con patologías típicas de su estado como síndrome de dificultad respiratoria, sepsis y trastornos metabólicos.

Se incluyeron los recién nacidos prematuros con síntomas sugestivos de ERGE como desaturación durante la alimentación, distensión, vómito, apnea inexplicable, residuo, tos, llanto, irritabilidad, eventos aparentes que amenazan la vida y falta de ganancia de peso, no atribuibles a otra patología. Se excluyeron los RNPreT que hubieran recibido medicamentos antirreflujo antes de ser incluidos en la investigación. Antes de iniciar el estudio, a los acudientes del RNPreT se les describió la naturaleza y el propósito de la investigación, teniendo la oportunidad de solicitar mayor información y discutir cualquier consulta que tuvieran. Todos los neonatos estaban alimentados enteralmente al momento del estudio y algunos de ellos con alimentación nasogástrica *in situ*, además se encontraban en su posición de sueño normal, fuera en supino o prono.

A cada RNPreT se le realizó una pH-metría intraesofágica ambulatoria (pHm), mínimo por 20 horas continuas; previo ayuno de 4 horas: se les colocó un catéter pediátrico desechable de 1 canal con punta de antimonio, unido al pH-metro Mark III de Synetics Medical, que se calibró antes del estudio con soluciones *buffer* a un pH de 4,0 y de 7,0. La longitud a introducir por una de las narinas del RN de cada catéter se calculó con base en la fórmula de Strobel y colaboradores (7) ($talla \times 0,252 + 5 \times 0,86$), y corroborada por una radiografía de tórax portátil que evidenciara que la punta del catéter quedara ubicada entre la sexta y la octava vértebra torácica, luego de lo cual fue asegurada con esparadrapo para evitar desplazamientos del mismo durante el tiempo de duración de la pHm. Se llevó a cabo un registro horario de síntomas y signos presentes durante la realización del procedimiento.

El análisis de los trazados de la pH-metría se realizó utilizando el *software* de Synetics Medical, e interpretado según los valores normales estándar descritos por Ng y colaboradores (6), teniendo en cuenta el índice de reflujo, el número de episodios ácidos, el número de episodios ácidos mayores de 5 minutos y la duración del episodio ácido más prolongado.

El análisis estadístico realizado con el *software* Stata 15 incluyó medidas de tendencia central como porcentajes, promedios y desviaciones estándar; y análisis univariado usando la prueba de chi cuadrado (χ^2) y la t de student, siendo significativa una $p < 0,05$.

De acuerdo con la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, según las normas éticas de la investigación con seres humanos, este estudio se clasificó como de riesgo mínimo; además, según la Declaración de Helsinki, se garantizaron los derechos y el bienestar de cada participante. Los padres o tutores firmaron un documento de consentimiento informado antes de incluirse en el estudio, teniendo en cuenta que los datos obtenidos iban a ser utilizados en una investigación, asegurando la confi-

dencialidad, el manejo profesional de los datos y los resultados derivados del estudio.

RESULTADOS

Características generales

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, no experimental, de tipo corte transversal, comparativo, en 20 RNPreT con edad posnacimiento de $36,5 \pm 27,6$ días, edad gestacional de $31,6 \pm 3,8$ semanas, peso de $1493,3 \pm 579,8$ gramos, Ballard de $31,6 \pm 3,7$ semanas, 12 RNpreT de sexo masculino, 18 de raza mestiza y 17 originarios de Cali, Colombia. Las madres tenían edad de $25,0 \pm 7,4$ años; 10 sin control prenatal, 10 multíparas, 2 con parto vaginal y 8 con cesárea. Se hospitalizaron por su condición de prematuridad y con patologías típicas de su estado como síndrome de dificultad respiratoria, sepsis y trastornos metabólicos.

Valores de la pH-metría intraesofágica ambulatoria

11 de los 20 RNPreT (55,0 %) presentaron una pH-metría intraesofágica ambulatoria anormal (Tabla 1).

Tabla 1. Valores de la pH-metría intraesofágica ambulatoria en 11 RNPreT del Hospital Universitario del Valle Evaristo García de Cali, Colombia

Variable	Promedio (n = 11)	Valores normales según Ng et al (6)
Duración del estudio (horas)	21,4	
Índice de reflujo (%)	18,1	0,7 + 1,1
Número de episodios ácidos	157	7,6 + 11,2
Número de episodios ácidos >5 minutos	13,7	0,5 + 1,1
Duración del episodio más largo (minutos)	70	4,6 + 6,1

Signos y síntomas y pH-metría intraesofágica ambulatoria

La presencia de residuos y una cardiopatía en los 20 RNPreT estuvieron asociados con los resultados anormales de la pH-metría (Tabla 2).

DISCUSIÓN

La pH-metría (pHm) o impedanciometría intraluminal multicanal/pH-metría (MII/pHm) es una práctica relativamente común en la investigación de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en recién nacidos pretérminos (RNPreT); siendo solicitada entre un 24,0 % (8) y

Tabla 2. Signos y síntomas asociados y pH-metría intraesofágica ambulatoria en 20 RNPreT del Hospital Universitario del Valle Evaristo García de Cali, Colombia

	pH-metría			p	pH-metría		
	Normal	Anormal			Normal	Anormal	p
Cianosis	Tos						
Sí	5	4	0,203	Sí	6	5	0,085
No	15	7		No	14	6	
Apnea	Síndrome de dificultad respiratoria						
Sí	11	8	0,086	Sí	11	6	0,996
No	9	3		No	9	5	
Vómito	Regurgitación						
Sí	13	6	0,303	Sí	8	4	0,731
No	7	5		No	12	7	
Residuos gástricos	Distensión abdominal						
Sí	10	3	0,024	Sí	3	1	0,85
No	10	8		No	17	10	
Sialorrea	Enterocolitis necrosante						
Sí	1	0	0,281	Sí	1	1	0,38
No	19	11		No	19	10	
Falta de ganancia de peso	Irritabilidad						
Sí	1	1	1	Sí	1	1	0,38
No	19	10		No	19	10	
Cardiopatía	Sepsis						
Sí	3	3	0,001	Sí	10	5	0,673
No	17	8		No	10	6	
Uso de aminofilina	Uso de antibióticos						
Sí	8	5	0,605	Sí	18	9	0,196
No	12	6		No	2	2	

32,0 % (9) en unidades de cuidados neonatales. Algunos autores comentan que, con los estudios del momento, no se puede estimar la validez de las pruebas diagnósticas de ERGE, entre ellas la pH-metría, y que son necesarios ensayos clínicos en los que se valore la utilidad de otras pruebas para la toma de decisiones (10-12). Según las recomendaciones de las actuales Guías Clínicas Prácticas para Reflujo Gastroesofágico Pediátrico de las Sociedades Norteamericana y Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN/ESPGHAN), cuando no es posible realizar una MII/pHm, se puede considerar el uso de la pHm, entre otros, cuando se quieren correlacionar los síntomas persistentes con los eventos de reflujo gastroesofágico ácido (2); este estudio utiliza como prueba diagnóstica la pHm para el diagnóstico de la ERGE, paraclínico que detecta más episodios de reflujo que la MII/pHm, según lo mencionan Rossor y colaboradores (13).

Prevalencia de ERGE en RNPreT

Más de la mitad de los RNPreT estudiados en CIRENA del HUV de Cali, Colombia, presentaron una pHm anormal; datos muy similares a los descritos por Di Fiore y colaboradores (14), quienes reportaron un 59,0 % de ERGE diagnosticada por pHm; y resultados superiores a los identificados por MII/pHm de Sivalingam y colaboradores (15) del 30,0 %, de Rossor y colaboradores (13) del 21,0 % y de Funderburk y colaboradores (16), del 10,0 %.

La variabilidad en estas prevalencias podría ser resultado de las diferentes técnicas e interpretación de los resultados obtenidos para hacer el diagnóstico de ERGE, así como de otras características sociodemográficas, de la edad postnatal y la edad gestacional de los RNPreT estudiados en cada una de estas investigaciones; lo que implica una mayor estandarización y posterior análisis. Así mismo, es posible que los resultados pueden estar influenciados por el número total de los RNPreT estudiados, que al ser una muestra pequeña puede dar una prevalencia mayor en el grupo estudiado, ya que la población analizada fue la que tenía sospecha de ERGE.

Signos y síntomas asociados a ERGE en RNPreT

Son pocos los estudios que mencionan la asociación entre los síntomas y la presencia de ERGE, es por ello que se han utilizado ciertos índices en la interpretación de la MII/pHm, que puedan realizar una mayor aproximación diagnóstica de ERGE en neonatos; sin embargo, Barriga Rivera y colaboradores (17), en neonatos con síntomas cardiorespiratorios, no lograron demostrar que el índice de síntomas (IS), el índice de sensibilidad de síntomas (ISS) y la probabilidad de asociación de síntomas (PAS) sean de utilidad para este fin. La relación entre ERGE y eventos cardiorespiratorios en neonatos es controversial (18). En nuestros resultados, los niños con cardiopatía sin síntomas respiratorios tuvieron hallazgos anormales a la pHm en comparación con los niños sin cardiopatía ($p < 0,05$); datos que podrían ser correspondientes a los relatados por Qureshi y colaboradores (19), quienes solamente encuentran un 6,1% de los síntomas cardiorespiratorios durante el sueño asociados a eventos con diagnóstico de ERGE por MII/pHm y polisomnografía concurrente.

En este estudio no hubo ningún RNPreT con eventos aparentes que amenazaran la vida, pero Macchini y colaboradores (20) informaron un 80,0 % de estos síntomas en niños con diagnóstico de ERGE por pHm. A pesar de que la ERGE y la apnea son frecuentes en los RNPreT, al igual que Rossor y colaboradores (21), nosotros no encontramos ninguna asociación entre la ERGE y la presencia de apnea.

En relación con la alimentación de los RNPreT de nuestro estudio, la presencia del residuo para nosotros fue estadísticamente significativa para presentar una pHm anormal; sin embargo, se requiere de una mayor observación en la alimentación de estos neonatos para identificar otros posibles confusores; y a pesar de que nosotros no tuvimos en cuenta si al RNPreT se le estimulaba su nutrición no nutritiva con el uso del chupo, Corvaglia y colaboradores (22), en un estudio de corte transversal en RNPreT, sugirieron que el chupo puede ser razonablemente utilizado en estos neonatos, pues su uso no tuvo efectos en el RGE ácido y no ácido evaluado por MII/pHm.

Seguimos en este sentido, teniendo una limitada causalidad entre los eventos de reflujo y los signos anormales en RNPreT. Entonces, ante la sospecha clínica de ERGE en RNPreT, se deberían realizar procedimientos diagnósticos como la MII/pHm (23); sin embargo, Salvatore y colaboradores (24) encontraron una pobre correlación entre el informe parental de los síntomas de ERGE, el resultado del estudio de la pHm y la evidencia endoscópica de esofagitis por ERGE. En relación con la indicación de la MII/pHm, según lo investigado por De Rose y colaboradores (25) en RNPreT, no solo juega un papel diagnóstico, sino también ofrece un valor pronóstico en términos de la duración del tratamiento farmacológico. En este sentido terapéutico, Loots y colaboradores (26) lograron demostrar que el manejo con inhibidores de la bomba de protones (IBP; omeprazol a 1 mg/kg/día o esomeprazol a 0,5 mg/kg/día por 2 semanas) mejora la integridad de la mucosa esofágica en lactantes entre los 0 y 6 meses de edad con diagnóstico de ERGE por MII/pHm.

Entre las debilidades del estudio están la asociada con el tipo de alimentación y el residuo gástrico de los RNPreT alimentados por sonda nasogástrica *in situ* en cuanto a la manera de cuantificación, el volumen, los niños con o sin sonda nasogástrica, con presencia o ausencia de residuo gástrico y en posición prona o supina; debido a que la presencia de la sonda nasogástrica puede ser un factor confusor y además un factor de riesgo que aumenta los episodios de ERGE; y que en posición prona, los episodios de ERGE son menores.

En conclusión, la ERGE por pHm en los RNPreT estudiados tiene una prevalencia relativamente alta en comparación con la literatura mundial, sin encontrar una franca asociación con los síntomas analizados, a excepción de la cardiopatía y los residuos gástricos, que finalmente no se lograron analizar por desconocimiento en términos de cuantificación, volumen, presencia de sonda nasogástrica y posición; lo que enfatiza la necesidad de realizar mayores estudios para determinar estas posibles asociaciones y, de este modo, un apropiado manejo de la ERGE.

REFERENCIAS

- Czinn SJ, Blanchard S. Gastroesophageal reflux disease in neonates and infants: When and how to treat. *Pediatr Drugs*. 2013;15:19-27. doi: 10.1007/s40272-012-0004-2.
- Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, Di Lorenzo 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(3):516-554. doi: 10.1097/MPG.0000000000001889.
- Kültürsay N. Gastroesophageal reflux (GER) in preterms: Current dilemmas and unresolved problems in diagnosis and treatment. *Turk J Pediatr*. 2012;54:561-9.
- Eichenwald EC. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2018;142(1). pii: e20181061. doi: 10.1542/peds.2018-1061.
- Velasco Benítez CA. GERD in children: An update | Actualización sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico en niños. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2014;29:55-62.
- Ng SCY, Quak SH. Gastroesophageal reflux in preterm infants: Norms for extended distal esophageal pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998;27:411-4. doi: 10.1097/00005176-199810000-00009.
- Strobel CT, Byrne WJ, Ament ME, Euler AR. Correlation of esophageal lengths in children with height: Application to the Tuttle test without prior esophageal manometry. *J Pediatr*. 1979;94:81-4. doi: 10.1016/S0022-3476(79)80361-3.
- Rossor T, Andradi G, Bhat R, Greenough A. Investigation and management of gastro-oesophageal reflux in United Kingdom neonatal intensive care units. *Acta Paediatr*. 2018;107:48-51. doi: 10.1111/apa.14073.
- Dhillon AS, Ewer AK. Diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in preterm infants in neonatal intensive care units. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2004;93:88-93. doi: 10.1080/08035250310007934.
- Díaz JJ. ¿Podemos diagnosticar adecuadamente el reflujo gastroesofágico en niños? *Evid Pediatr*. 2013;9:59.
- Ochoa C, de Llano A. La validez de las pruebas diagnósticas de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la infancia es dudosa. *Evid Pediatr*. 2013;9:63.
- van der Pol RJ, Smits MJ, Venmans L, Boluyt N, Benninga MA, Tabbers MM. Diagnostic accuracy of tests in pediatric gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr*. 2013;162(5):983-7. e1-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.041.
- Rossor T, Lingam I, Douiri A, Bhat R, Greenough A. Detection of gastro-oesophageal reflux in the neonatal unit. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2018;107:1535-40. doi: 10.1111/apa.14315.
- Di Fiore J, Arko M, Churbock K, Hibbs A, Martin R. Technical limitations in detection of gastroesophageal reflux (GER) in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:177-82. doi: 10.1097/MPG.0b013e318195d7b3.
- Sivalingam M, Sitaram S, Hasenstab K, Wei L, Woodley F, Jadcheria S. Effects of esophageal acidification on troublesome symptoms: an approach to characterize true acid GERD in dysphagic neonates. *Dysphagia*. 2017;32:509-19. doi: 10.1007/s00455-017-9792-4.
- Funderburk A, Nawab U, Abraham S, DiPalma J, Epstein M, Aldridge H, et al. Temporal association between reflux-like behaviors and gastroesophageal reflux in preterm and term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:556-61. doi: 10.1097/MPG.0000000000000968.
- Barriga-Rivera A, Moya MJ, Lopez-Alonso M. El índice de síntomas binomial para la evaluación de la asociación temporal entre síntomas cardiorrespiratorios y reflujo gastroesofágico en neonatos. *An Pediatr*. 2016;85:232-9. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.09.024.
- Lopez-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macias M, Silny J, et al. Twenty-Four-Hour Esophageal Impedance-pH Monitoring in Healthy Preterm Neonates: Rate and Characteristics of Acid, Weakly Acidic, and Weakly Alkaline Gastroesophageal Reflux. *Pediatrics*. 2006;118:e299-308. doi: 10.1542/peds.2005-3140.
- Qureshi A, Malkar M, Splaingard M, Khuhro A, Jadcheria S. The role of sleep in the modulation of gastroesophageal reflux and symptoms in NICU neonates. *Pediatr Neurol*. 2015;53:226-32. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.012.
- Macchini F, Morandi A, Cognizzoli P, Farris G, Gentilino V, Zanini A, et al. Acid Gastroesophageal Reflux Disease and Apparent Life-Threatening Events: Simultaneous pH-metry and Cardiorespiratory Monitoring. *Pediatr Neonatol*. 2017;58:43-7. doi: 10.1016/j.pedneo.2015.12.005.
- Rossor T, Andradi G, Ali K, Bhat R, Greenough A. Gastro-Oesophageal Reflux and Apnoea: Is There a Temporal Relationship? *Neonatology*. 2018;113:206-11. doi: 10.1159/000485173.
- Corvaglia L, Martini S, Corrado MF, Mariani E, Legnani E, Bosi I, et al. Does the Use of Pacifier Affect Gastro-Esophageal Reflux in Preterm Infants? *J Pediatr*. 2016;172:205-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.022.
- Corvaglia L, Mariani E, Aceti A, Capretti MG, Ancora G, Faldella G. Combined oesophageal impedance-pH monitoring in preterm newborn: Comparison of two options for layout analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21:1027-32. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01301.x.
- Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:210-5. doi: 10.1097/00005176-200502000-00024.
- De Rose DU, Cresi F, Romano V, Barone G, Fundarò C, Filoni S, et al. Can MII-pH values predict the duration of treatment for GERD in preterm infants? *Early Hum Dev*. 2014;90:501-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.07.003.
- Loots CM, Wijnakker R, van Wijk MP, Davidson G, Benninga MA, Omari TI. Esophageal impedance baselines in infants before and after placebo and proton pump inhibitor therapy. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(8):758-62, e351-2. doi: 10.1111/j.1365-2982.2012.01922.x.