

Ruolo dell'impedenzometria intraluminale multicanale combinata a pH-metria nella malattia da reflusso gastroesofageo in età neonatale

The role of combined multichannel intraluminal impedance and pH-monitoring in newborn with gastroesophageal reflux disease

Francesco Cresi¹, Emanuela Locatelli¹

¹ Centro Neonati a Rischio, Ospedale Infantile Regina Margherita (TO). Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Università di Torino

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a relevant problem in first months of life and its early diagnosis and its appropriate therapy represent a real challenge for neonatologists.

Multichannel Intraluminal Impedance associated with esophageal pH-monitoring (MII/pH) has been recently introduced to study GERD in infants. This technique, which is safe and with a good compliance, presents an elevated accuracy in identifying refluxes independently from their pH.

The main aim of this review is to analyse data in literature on the use of MII/pH in neonates.

We have considered recent studies published in PubMed in which MII is used in neonates and infants with GER: 26 studies focus on GER physiopathology and on the advantages of using MII in addition to pH-monitoring, 13 on symptoms associated with refluxes (in particular cardio-respiratory events and apnoeas) and 13 on therapy (5 on body position, 3 on thickened formulas, 1 on fortified milk and 4 on drugs).

We underline the role of MII/pH in studying GERD in neonates, in which non acid-refluxes result prevalent, because of the buffering effects of milk, and in which the majority of symptoms are related to non-acid or weakly-acid GER. MII/pH can be considered a good technique even in the evaluation of the temporal relation between refluxes and symptoms and in the analysis of the benefits obtained by pharmacological and non-pharmacological therapy.

The increasing application of MII/pH can help neonatologists to comprehend GER physiopathology, to diagnose GER and GERD and to treat better its symptoms in first months of life.

Keywords

Impedance; Gastroesophageal reflux; Newborn

Corresponding author

Dott. Francesco Cresi

Email: francesco.cresi@unito.it

Disclosure

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in merito agli argomenti e ai farmaci citati nel presente articolo

Background

Il reflusso gastroesofageo (*Gastro Esophageal Reflux*, GER) rappresenta un fenomeno fisiologico nei primi mesi di vita. Nel neonato il GER, ovvero il passaggio retrogrado e involontario del contenuto gastrico nell'esofago, si verifica normalmente con una frequenza di 2-3 episodi all'ora ed è generalmente accompagnato da piccoli rigurgiti o vomiti, ma spesso costituisce un evento non clinicamente evidente [1]. Tende a risolversi spontaneamente e può generalmente essere controllato con il semplice trattamento conservativo (postura antireflusso, ispessimento e frazionamento dei pasti).

In circa il 5% dei casi può dar luogo a un quadro clinico denominato malattia da reflusso gastroesofageo (*Gastro Esophageal Reflux Disease*, GERD) caratterizzato da un'ampia varietà di segni e sintomi la cui comparsa è influenzata dalla quantità e dalla qualità dei reflussi [2].

La precoce diagnosi e il corretto trattamento del GERD rappresentano un'importante sfida per i neonatologi in quanto questo disturbo può contribuire ad aggravare le condizioni cliniche già instabili dei piccoli pazienti ricoverati nei centri di patologia neonatale e a prolungare i tempi di degenza [3]. Alcuni Autori, infatti, hanno ipotizzato un collegamento del GERD con le apnee del pretermine (AOP) [4], con problemi respiratori cronici del neonato [5], con difficoltà di alimentazione e accrescimento [6], con polmoniti da inalazione [7] e con il quadro clinico di esofagite [8].

Per questo motivo, nelle unità di patologia neonatale, viene fatto un largo uso di farmaci rivolti alla cura del GERD sia durante la degenza sia alla dimissione, spesso affidando le decisioni terapeutiche a una diagnosi prettamente clinica. Recentemente Malcolm e collaboratori hanno riportato che circa un quarto dei pretermine di peso estremamente basso vengono dimessi con farmaci per il GERD e che esiste una grandissima variabilità (2-90%) tra i vari centri riguardo la scelta dei pazienti da trattare e i farmaci utilizzati [9]. Tale pratica dimostra una grave mancanza di evidenze e linee guida e andrebbe certamente rivisitata e regolamentata, soprattutto alla luce delle nuove tecniche diagnostiche disponibili e delle recenti evidenze riguardo i possibili effetti avversi dei farmaci utilizzati, come ad esempio le associazioni ranitidina-enterocolite necrotizzante [10] o procinetici-QT lungo [11].

L'impedenzometria esofagea intraluminale multicanale combinata alla pH-metria (MII/pH) costituisce una nuova tecnica in grado di rilevare i reflussi come transitori cambiamenti di impedenza registrati tra coppie di elettrodi disposti lungo una sonda introdotta nel lume esofageo e di determinare il loro livello di acidità grazie alla presenza di un elettrodo di antimonio pH-sensibile [12]. Questa tecnica permette quindi di individuare con precisione i reflussi indipendentemente dal loro pH e si sta rapidamente affermando come la più completa e adatta a studiare le caratteristiche del GER in età pediatrica [13-15]. La sua applicazione nel neonato con sintomi di GERD si è dimostrata efficace [16] e ben tollerata [17] e ha permesso di mettere in luce l'esistenza di alcuni aspetti peculiari di questa fascia di età che aprono nuovi scenari nella ricerca clinica e che potrebbero influenzare il futuro approccio terapeutico al GERD neonatale [18,19].

Questa review si propone di analizzare i risultati ad oggi disponibili in letteratura ottenuti mediante l'applicazione della MII/pH nel GERD neonatale allo scopo di valutare l'attuale stato dell'arte mettendo in luce le nuove acquisizioni e identificando le future linee di ricerca.

La tecnica MII/pH

I primi studi sull'impedenzometria intraesofagea risalgono alla fine degli anni '80: in quel periodo J. Silny dell'*Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik* di Aachen (Germania) mise a punto una nuova tecnica in grado di valutare i movimenti dei fluidi nel lume del tratto esofageo [20,21].

Il principio su cui si fonda la MII è la registrazione dei cambiamenti di impedenza al passaggio del bolo alimentare nell'esofago, attraverso una serie di elettrodi metallici, cilindrici e radiopachi applicati in

zone definite di una sonda intraluminale. Gli elettrodi sono connessi, per mezzo di fili sottili che passano all'interno della sonda, con trasduttori di voltaggio e con un apparecchio di registrazione posti esternamente. L'impedenza è misurata bipolarmente mediante coppie di elettrodi, ognuna delle quali rappresenta un "canale" di impedenza. Ogni "canale" valuta l'impedenza di un determinato tratto e la lunghezza totale è funzione del numero di elettrodi e della distanza fra essi (Figura 1).

La conduttività dell'aria è circa uguale a zero, quella di un bolo alimentare (latte, saliva, contenuto gastrico) è relativamente alta, mentre quella della parete muscolare è intermedia alle due. L'impedenza cambia in modo caratteristico a seconda della conduttività del bolo e della fase di contrazione della parete muscolare. Essa diminuisce durante il passaggio del bolo con alta conduttività (latte, saliva, contenuto gastrico) e aumenta al transito dell'aria e durante la contrazione della parete muscolare. In tal modo è possibile distinguere il passaggio del bolo attraverso 5 diverse fasi:

- **stato di riposo** ove l'impedenza basale è determinata dalla parete muscolare non in contrazione e a bassa conduttività;
- **temporaneo aumento dell'impedenza** per il passaggio di una piccola quantità di aria che precede il bolo;
- **picco di diminuzione dell'impedenza** durante il transito del bolo alimentare ad alta conduttività lungo il segmento in cui avviene la misurazione;
- **successivo aumento dell'impedenza** per la fine del passaggio del bolo e per la contrazione della parete muscolare;
- **ritorno allo stato di riposo** con rilassamento della muscolatura.

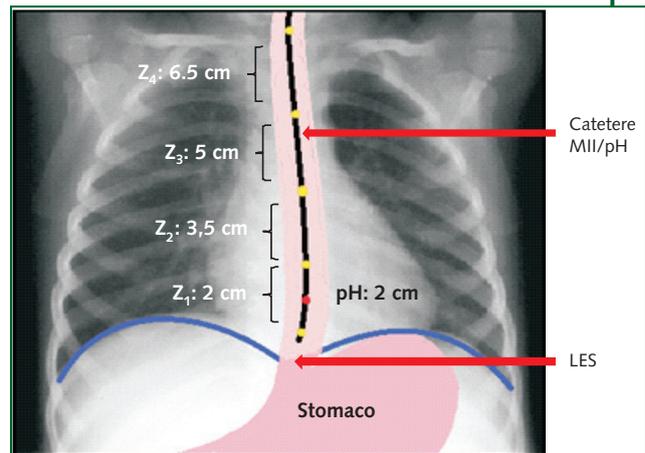


Figura 1. Posizione del catetere MII/pH nel neonato

LES = sfintere esofageo inferiore;
 MII/pH = impedenzometria esofagea intraluminale multicanale combinata alla pH-metria;
 Z_1 - Z_4 = canali impedenziometrici

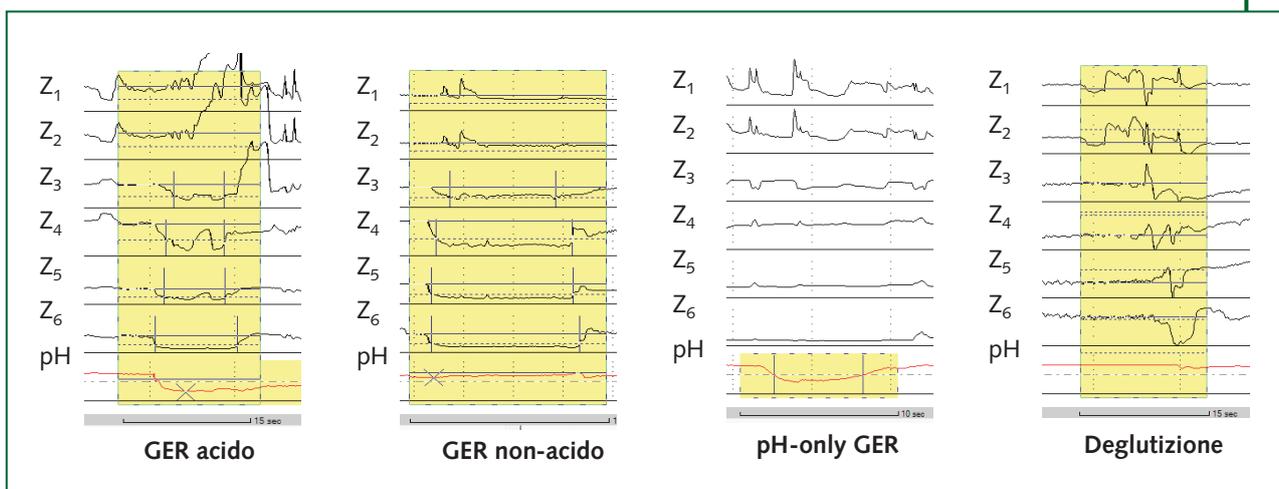


Figura 2. Tipici pattern pH-impedenzometrici
 pH = traccia pH; Z_1 - Z_6 = canali impedenzometrici

Con la MII, utilizzando multipli canali di impedenza posti in sequenza lungo la sonda esofagea, è possibile distinguere pattern specifici di movimento anterogrado e retrogrado del bolo: durante la deglutizione del cibo (movimento anterogrado) i cambiamenti di impedenza procedono dal canale di impedenza più prossimale a quello più distale; viceversa, quando le modificazioni interessano prima gli elettrodi più distali e poi quelli prossimali, il movimento è retrogrado e indica un episodio di reflusso gastroesofageo. Gli eventi di reflusso sono identificabili indipendentemente dal volume, che può essere anche ridotto [16], e indipendentemente dal pH.

La MII permette inoltre di caratterizzare i reflussi in base a: composizione (liquida, gassosa o mista), livello di risalita prossimale e tempo di clearance. È inoltre possibile distinguere i reflussi dovuti ad alterazione della motilità esofagea rispetto a quelli causati da disfunzione dello sfintere esofageo inferiore (*Lower Esophageal Sphincter*, LES).

L'uso di un catetere a canali impedenzometrici dotato di un elettrodo pH-sensibile consente di effettuare registrazioni combinate impedenzometriche e pH-metriche e permette di attribuire ai reflussi rilevati dall'impedenzometria un valore di pH in base al pH minimo raggiunto durante il reflusso classificandoli in "acidi" ($\text{pH} < 4$), "debolmente acidi" ($4 \leq \text{pH} \leq 7$) e "debolmente alcalini" ($\text{pH} > 7$) (Figura 2).

Il primo studio pediatrico in cui la MII è stata utilizzata in combinazione con la pH-metria è comparso nel 1996 per valutare la motilità esofagea in un gruppo di lattanti con sintomi di GERD: l'impedenzometria intraluminale ha mostrato una sensibilità maggiore (98,7%) rispetto alla pH-metria (18,9%) nel riconoscimento dei reflussi [22]. La simultanea applicazione delle due tecniche si è rivelata utile soprattutto per identificare quegli episodi di GER che la pH-metria può non rilevare a causa di una durata troppo breve (< 15 secondi) o della ipoacidità dei reflussi causata dalla temporanea neutralizzazione del pH gastrico conseguente ai pasti [23-25]. L'associazione di queste due tecniche rappresenta dunque un metodo diagnostico promettente per l'analisi del GER [26], soprattutto per identificare i reflussi non acidi, più frequenti nella fase postprandiale o presenti durante la terapia anti-acida che possono essere alla base di fenomeni respiratori [5].

Attualmente non sono stati riportati eventi avversi o complicazioni durante l'esecuzione della MII e gli studi finora condotti su lattanti e bambini di età maggiore sono stati ben tollerati.

Tale tecnica tuttavia presenta alcune limitazioni costituite soprattutto dalla complessità dell'analisi dei tracciati che richiede esperienza e tempi lunghi, solo parzialmente ridotti dai software di analisi semi-automatica ad oggi disponibili [15].

Fisiopatologia del GERD nel neonato

La malattia da reflusso gastroesofageo insorge quando l'equilibrio fisiologico tra fattori aggressivi (quantità e capacità lesiva del liquido refluito in esofago) e fattori protettivi (adeguata continenza del LES, capacità di clearance, resistenza della mucosa, efficiente svuotamento gastrico) si altera, consentendo un prolungato contatto del materiale di provenienza gastrica con la mucosa esofagea.

Nel neonato i meccanismi principali che influenzano questi fattori sono rappresentati da un'immaturità che conferisce allo sfintere esofageo inferiore una incoordinazione motoria responsabile dei cosiddetti "rilasciamenti transitori dello sfintere esofageo inferiore" (*Transitory Lower Esophageal Sphincter Relaxations*, TLESR), dalla postura prevalente in posizione supina e da un quadro di dismotilità gastroesofagea inversamente correlata all'età post-concezionale [1].

Tali fattori possono inoltre essere influenzati da: tipo e quantità di alimentazione, stato di sonno, utilizzo di farmaci (es. xantine), patologie respiratorie e necessità di ventilazione [27].

Il TLESR definisce un rilasciamento transitorio, brusco, breve (5-30 secondi), spontaneo e inappropriato (ovvero non evocato, come fisiologicamente accade, dalla deglutizione) del LES [28] ed è consi-

derato il più importante fattore nell'etiopatogenesi del GERD nel neonato pretermine e a termine [29]. I TLESR sono presenti anche nei soggetti sani e non rappresentano di per sé un fenomeno patologico, ma risultano nettamente più frequenti nei soggetti con GERD. Essi sono verosimilmente mediati da un riflesso vago-vagale evocato dalla stimolazione di meccanocettori da distensione presenti nella parete gastrica. In considerazione di questa ipotesi, secondo alcuni studi, il rallentamento dello svuotamento gastrico (*Delayed Gastric Emptying*, DGE) potrebbe essere un fattore scatenante i TLESR. Il fenomeno dei TLESR potrebbe inserirsi in un quadro di dismotilità coinvolgente più estesamente tutto il tratto gastroesofageo. Tale ipotesi è suggestiva in quanto pone al centro dell'attenzione un deficit funzionale-maturativo piuttosto che un difetto organico-anatomico che più si accorda con l'evidenza che generalmente il GERD tende a uno spontaneo miglioramento durante la crescita del bambino. Gli studi che in passato hanno indagato i rapporti tra reflusso e DGE hanno prodotto risultati differenti e talvolta contrastanti [30]. Recentemente il nostro gruppo ha utilizzato la tecnica MII/pH in combinazione con l'impedenzometria epigastrica bioelettrica in neonati con sintomi di GERD con l'obiettivo di approfondire la comprensione delle relazioni tra reflusso e svuotamento gastrico [31]. In questo lavoro l'incidenza e le caratteristiche dei reflussi sono apparse strettamente legate alla velocità di svuotamento gastrico, che è sembrata molto incostante: i reflussi sono apparsi più frequenti nelle fasi di rallentato svuotamento gastrico, ma la presenza di un DGE non è risultata determinante. L'alternanza di periodi caratterizzati da velocità di svuotamento differenti potrebbe rispecchiare un disordine primario dell'attività gastrica, verosimilmente legato a immaturità nei neonati con GERD.

Molti altri studi che si avvalgono della MII/pH hanno concentrato l'attenzione sul neonato e soprattutto sui nati pretermine confermando la prevalenza dei GER postprandiali debolmente acidi, dato l'effetto tamponante del latte, il modificarsi dei meccanismi di clearance esofagea allontanandosi dal pasto ed evidenziando un cambiamento del pattern tipico dei GER con l'età, con un progressivo aumento dei GER acidi [32-35].

Nel 2009 Corvaglia e collaboratori, in uno studio su 52 pretermine con sintomi clinici di reflusso, hanno osservato la presenza di numerosi episodi di caduta del pH al di sotto di 4 non accompagnati da modificazioni di impedenza associate. Questi eventi, definiti *pH-only refluxes*, potrebbero indicare la presenza di GER acidi con risalita prossimale esofagea minimale tipici del neonato pretermine [36].

Di Fiore e collaboratori hanno confrontato i pattern di reflusso in nati a termine e pretermine evidenziando una maggiore presenza di *pH-only refluxes* nei pretermine ipotizzando che ciò dipenda da differenti capacità dei meccanismi di clearance esofagea tra i due gruppi di neonati [37].

In uno studio di Lopez-Alonso e collaboratori è stata eseguita l'analisi delle relazioni tra GER acidi, debolmente acidi e debolmente alcalini ed eventi cardiorespiratori in pretermine, al fine di evidenziare eventuali vantaggi dati dall'associazione tra pH e MII rispetto alla sola pH-metria. La maggior parte dei GER rilevati nell'arco delle 24 ore erano GER debolmente acidi e gli eventi cardiorespiratori erano associati indifferentemente sia a GER acidi sia non acidi, seppure non sia stata dimostrata una differenza nella frequenza dei reflussi tra neonati sintomatici e asintomatici [38]. È interessante notare che la valutazione della frequenza dei reflussi differenziata per età ottenuta dai vari studi permette di dimostrare che la frequenza dei reflussi tende fisiologicamente a ridursi con il crescere dell'età dei pazienti, mentre si assiste a un aumento relativo della frazione dei GER acidi.

Nel 2009 Woodley e collaboratori hanno analizzato i diversi pattern di reflusso rilevati con la tecnica MII/pH distinguendo 4 diversi tipi di GER [39]. Gli Autori hanno definito "GER classici a 2 fasi" quelli in cui il *bolus clearing time* è seguito da una clearance della componente chimica di durata maggiore, mentre nel "GER a singola fase" le due clearance sono contemporanee, il *pH-only GER* è quello rilevabile dalla sola pH-metria, in fine il *re-reflux* è caratterizzato da un GER classico a 2 fasi durante la clearance chimica di un GER precedente. I "GER classici a 2 fasi" sono risultati più frequenti e più prolungati di quelli con sola variazione di pH, che a loro volta sono stati più numerosi e lunghi di quelli a fase singola; i *re-reflux* sono infine risultati più lunghi dei reflussi con sola variazione di pH. Gli Au-

tori hanno osservato che i *pH-only GER* rappresentano più della metà dei reflussi, sono responsabili di circa il 40% dell'esposizione all'acido e di oltre di un terzo dei reflussi di lunga durata. Poiché i sintomi sono risultati legati a reflussi non acidi piuttosto che a *pH-only GER*, gli Autori concludono che fare affidamento solo sulla pH-metria porterebbe a rilevare un numero di eventi molto elevato, decisamente superiore rispetto a quelli sintomatici, e quindi a trattare anche pazienti che hanno molti reflussi ma non molti sintomi.

Sintomatologia del GERD nel neonato

La sintomatologia con cui si manifesta il GERD in età neonatale è molto varia e peculiare. Il quadro di più frequente riscontro è caratterizzato da ripetuti episodi di vomito e/o rigurgito (presenti in circa l'80% dei casi, sin dalle prime settimane di vita), compromissione dell'accrescimento ponderale (45-50% dei casi), fenomeni respiratori (30% dei pazienti) e sintomi e segni dovuti all'esofagite da reflusso. Sono invece fenomeni più rari quelli rappresentati dalla sindrome di Sandifer-Sutcliffe o dalla Sindrome di Herbst.

Tra tutti i sintomi descritti, i disturbi respiratori rivestono certamente un ruolo di primo piano nel neonato e rappresentano uno degli argomenti di maggior interesse in tema di GERD soprattutto per quanto riguarda il ruolo, tuttora controverso, del reflusso gastroesofageo nella patogenesi delle apnee nelle prime epoche di vita [4,40-42].

Le attuali linee guida NASPGHAN/ESPGHAN, pur affermando che il GER non può essere considerato fattore causale nella maggior parte dei lattanti con apnea o ALTE (*Apparent Life-Threatening Event*), suggeriscono che, nelle circostanze in cui vi sia il sospetto clinico di un'associazione tra questi eventi, venga effettuato un approfondimento diagnostico mediante l'impiego combinato e sincronizzato della MII/pH e della polisinnografia [43].

Gli studi disponibili in letteratura che investigano le relazioni tra GER e fenomeni cardiorespiratori nel neonato sono ancora pochi e basati su casistiche limitate. I dati ottenuti risultano spesso poco confrontabili per l'eterogeneità dei soggetti arruolati: differenti età ed età gestazionali, alimentati per sondino naso-gastrico (SNG) o per via enterale classica, talvolta sottoposti a supporto ventilatorio, talvolta in terapia con teofillina, caffeina, o non in terapia [4,44,45].

Peter e collaboratori hanno studiato 19 soggetti con apnea del prematuro mediante registrazione combinata della impedenziometria esofagea (MII), dei movimenti respiratori, della saturimetria, del tracciato elettrocardiografico e dei trend pressori. In totale sono state registrate 2.039 apnee, 188 desaturazioni e 44 bradicardie, ma l'associazione temporale tra questi eventi e i reflussi non è risultata statisticamente significativa [45].

In un altro studio, condotto però su soli 6 prematuri, sono stati utilizzati l'analisi combinata MII/pH e il monitoraggio cardiorespiratorio, in assenza di fattori confondenti quali il supporto ventilatorio, il trattamento con caffeina o la presenza di un sondino naso-gastrico. La distinzione tra reflussi acidi e debolmente acidi ha portato a evidenziare non solo una significativa associazione temporale tra GER e apnea, ma anche un più importante ruolo dei GER debolmente acidi nella patogenesi degli eventi cardiorespiratori [5], confermando quanto già osservato da Wenzl e collaboratori mediante MII/pH e polisinnografia [46].

Al contrario, i due studi condotti da Di Fiore nel 2005 e nel 2010 su popolazioni più ampie (rispettivamente 119 e 71 nati pretermine) affermano l'assenza di una relazione temporale tra apnea del prematuro e GER acidi e sottolineano che il reflusso non incrementa né la durata né la gravità degli eventi cardiorespiratori [44,47].

Un altro elemento che rende difficilmente confrontabili i dati presenti in letteratura è la differenza tra i criteri utilizzati per definire l'evento apnea e la sua relazione temporale con il GER.

Alcuni hanno considerato come apnea pause respiratorie caratterizzate da un'interruzione dei movimenti respiratori o del flusso di ossigeno nelle vie aeree anche molto brevi, di durata superiore o uguale a 4 secondi [45], o 5 secondi se associata a desaturazione ($\text{SatO}_2 \leq 85\%$) o a bradicardia ($\text{FC} < 100 \text{ bpm}$) [4]. Di Fiore prende invece come limite temporale per la definizione di apnea i 10 secondi [44,47], mentre Slocum e collaboratori considerano significative pause respiratorie di durata superiore a 15 secondi [48]. In altri studi si definisce apnea un arresto del flusso aereo di più di 20 secondi, o di durata inferiore, quando associato a un segno tra cianosi, pallore, ipotonia, bradicardia ($\text{FC} < 80 \text{ bpm}$) e/o desaturazione ($\text{SatO}_2 \leq 80\%$) [5]. Anche la finestra temporale utilizzata per considerare associati reflussi ed eventi cardiorespiratori è differente nei vari studi: in alcuni viene considerata valida l'associazione se tra i due fenomeni intercorrono meno di 30 secondi [44,46,47], mentre in altri il vincolo è più selettivo, con un intervallo massimo di 20 secondi [5,45]. Infine è importante sottolineare che la maggior parte degli studi volti all'analisi del ruolo del GER nella patogenesi delle apnee è stata svolta su campioni di nati pretermine, mentre lo studio effettuato dal gruppo di Wenzl, in cui si è riusciti a dimostrare un'associazione significativa tra reflussi ed eventi cardiorespiratori, è stato condotto su un gruppo di nati a termine, che al momento del reclutamento avevano un'età compresa tra 1 e 4 mesi [46].

Nella Tabella I sono riportati per sommi capi i risultati dei principali studi presenti in letteratura sul rapporto tra GER e apnea nel neonato.

Alla luce di quanto emerso dal confronto della più recente letteratura, per meglio chiarire la relazione tra GER ed eventi cardiorespiratori, si evidenzia come siano necessari ulteriori studi, condotti su campioni più ampi e con una maggiore omogeneità sia dei criteri di inclusione sia delle definizioni di apnea. In particolare riteniamo che debbano essere nettamente distinte le apnee del pretermine dalle crisi di ALTE rispetto alle quali i dati attualmente disponibili sono del tutto insufficienti.

Autore, anno	N. pz	Tecniche usate	Risultati	Conclusioni
Corvaglia, 2009 [4]	26	Polisonnografia, MII/pH	<ul style="list-style-type: none"> 154/1.136 apnee risultano temporalmente correlate a GER Le apnee nel periodo con GER sono più frequenti delle apnee nel periodo libero da GER ($p = 0,03$) Nei 30 secondi che seguono un GER ci sono meno apnee che nei 30 secondi che precedono un GER 	Un tasso variabile di apnee può essere innescato da GER in neonati pretermine con età gestazionale ≤ 32 settimane
Magistà, 2007 [5]	6	MII, monitoraggio cardiorespiratorio	<ul style="list-style-type: none"> 405 GER (306 debolmente acidi, 99 acidi) e 142 apnee Le apnee nel periodo con GER sono più frequenti delle apnee nel periodo libero da GER ($p < 0,05$) Le apnee sono più frequenti in corrispondenza di GER debolmente acidi che in corrispondenza di periodi senza GER ($p < 0,05$) Le apnee sono più frequenti durante i GER di durata $>30 \text{ sec}$ che durante i GER di breve durata ($p < 0,05$) 	<p>Eventi di GER debolmente acido sono più comuni di eventi di GER acido nei nati prematuri.</p> <p>Le apnee sono correlate temporalmente a GER, soprattutto a quelli debolmente acidi e a quelli di durata $> 30 \text{ sec}$ → MII/pH molto importante</p>
Di Fiore, 2005 [44]	119	Respiratory inductance plethysmography, monitoraggio cardiorespiratorio, pH	<ul style="list-style-type: none"> Solo 1% dei GER è temporalmente associato ad apnee Il tasso di apnee è uguale prima, durante e dopo il GER Fanno eccezione i secondi che seguono il GER, in cui si ha una diminuzione del rischio di apnea Il GER non aumenta la durata di un'apnea contemporanea e non ha effetti né sulla SatO_2 raggiunta né sul battito cardiaco 	<p>Non c'è evidenza di correlazione temporale tra GER <i>acid-based</i> e apnea nei neonati pretermine.</p> <p>GER non aumenta la durata dell'apnea e non esacerba la riduzione del battito cardiaco e SaO_2</p>

continua >

> segue

Autore, anno	N. pz	Tecniche usate	Risultati	Conclusioni
Peter, 2002 [45]	19	MII, ECG, impedenziometria toracica, monitoraggio cardiorespiratorio	<ul style="list-style-type: none"> La frequenza delle apnee nel periodo con GER è paragonabile a quella nel periodo senza GER La frequenza dei GER nel periodo con apnee è paragonabile a quella nel periodo senza apnee Desaturazioni e bradicardia non sono temporalmente correlate con i GER 3,5% di apnee associato a GER che raggiunge il livello faringeo (in questo caso la maggior parte delle apnee segue il GER) 	Eventi cardiorespiratori e GER sono frequenti in neonati pretermine, ma, con poche eccezioni, non sembrano correlate temporalmente
Wenzl, 2001 [46]	22	Impedenzometria, pH-metria, polisonnografia	<ul style="list-style-type: none"> 49/165 apnee risultano associate a GER ($p < 0,001$), di cui 11 con GER acido 	La pH-metria non basta a identificare i pazienti potenzialmente a rischio di apnee associate a GER (neonati sintomatici). Invece la <i>pH-independent intraluminal impedance technique</i> è uno strumento adatto a questo scopo
Di Fiore, 2010 [47]	71	MII, monitoraggio cardiorespiratorio	<ul style="list-style-type: none"> 3% di eventi cardiorespiratori è preceduto da GER GER causano 3,4% di apnee, 2,8% di desaturazioni, 2,9% di bradicardie Il GER non aumenta durata né severità degli eventi cardiorespiratori Il GER è associato a durata inferiore di desaturazioni ($p < 0,05$) 	GER è raramente associato a eventi cardiorespiratori, non ha effetti negativi su durata e severità degli eventi cardiorespiratori nei neonati pretermine
Slocum, 2009 [48]	36	MII, monitoraggio cardiorespiratorio	<ul style="list-style-type: none"> La frequenza dei GER dopo il pasto è maggiore rispetto alla frequenza dei GER prima del pasto Dopo il pasto i GER sono meno acidi e raggiungono un livello più alto nell'esofago ($p < 0,05$) Il tasso di apnee, bradicardie e desaturazioni non è alterato dal pasto 	Freq, altezza e pH GER significativamente alterati da pasti in neonati pretermine. Non supportata l'idea che apnea, bradicardia e desaturazioni sono più comuni dopo il pasto

Tabella I. Riassunto relativo ai principali studi effettuati sul rapporto tra GER e apnea nel neonato

ECG = elettrocardiogramma; freq = frequenza; GER = reflusso gastroesofageo; MII = impedenzometria esofagea intraluminale multicanale; MII/pH = impedenzometria esofagea intraluminale multicanale combinata alla pH-metria; SaO₂ = saturazione di ossigeno

Trattamento del GERD

L'approccio terapeutico al GERD è molto disomogeneo tra le unità di terapia intensiva neonatali (NICU), soprattutto per quanto riguarda il trattamento farmacologico che è soggetto a una grande variabilità di prescrizione, sia durante il ricovero sia in fase di dimissione, per quanto riguarda il tipo di farmaci utilizzati e la scelta dei pazienti da sottoporre a trattamento [9].

Sulla base di quanto suggerito dalle recenti linee guida ESPGHAN, la gestione del reflusso gastroesofageo andrebbe affrontata secondo un modello a step successivi, dapprima utilizzando provvedimenti comportamentali e dietetici, quali cambiamenti di postura, frazionamento dei pasti e latti ispessiti, e solo successivamente attuando provvedimenti farmacologici [43].

GER e formule inspessite

L'uso di formule inspessite rientra tra le cure di primo livello per il trattamento del GER e costituisce certamente la più antica e conosciuta tra le opzioni terapeutiche disponibili. Malgrado ciò, la reale efficacia clinica degli inspessenti e i loro possibili effetti avversi sul piano nutrizionale e sulla motilità gastroesofagea sono tuttora oggetto di discussione [49-51]. Dibattuta è anche la diversa efficacia dei vari inspessenti disponibili (soprattutto farine di riso, più diffuse nel Nord America, e farine di germi di carruba, più utilizzate in Europa) [52].

L'impiego della MII/pH, utilizzata in uno studio condotto su neonati pretermine alimentati con latte materno addizionato con inspessenti, non ha evidenziato benefici significativi dall'aumento della viscosità dei pasti [53]. Risultati favorevoli all'uso degli inspessenti sono invece stati ottenuti da Wenzl e colleghi su neonati e piccoli lattanti, di età 42 ± 32 giorni. Gli Autori hanno valutato gli effetti dati dall'alimentazione con latti ispessiti con farine di carrube dimostrando che tali formule migliorano i reflussi. Questo effetto è dovuto soprattutto a una significativa riduzione dei GER non acidi ($\text{pH} > 4$) e dell'altezza media dei GER, mentre la frequenza dei GER acidi non risulta ridotta. Ciò potrebbe indicare che gli inspessenti a base di farina di carrube apportano benefici soprattutto ai lattanti con GER non complicato [54]. Un limite dei dati presenti in letteratura è che solo pochissimi studi riguardano il neonato. Inoltre, nella maggior parte dei lavori l'analisi degli effetti dati dalle formule ispessite si limita a una valutazione clinica o utilizza la pH-metria che, come noto, non permette di trarre conclusioni sui GER non acidi.

Un effetto simile a quello degli addensanti può essere ottenuto grazie a sostanze in grado di aumentare la viscosità del contenuto gastrico somministrate dopo i pasti. Si tratta di farmaci a base di alginati di sodio e magnesio la cui efficacia nel neonato è stata valutata, grazie all'applicazione della metodica MII/pH, con uno studio caso-controllo incrociato farmaco contro placebo [55]. Pur risentendo di alcune limitazioni quali l'assenza di adeguati *washing periods* tra la somministrazione del farmaco e del placebo e pur non considerando le interferenze sul GER prodotte dai ritmi sonno-veglia [56], i risultati ottenuti indicano che il farmaco rispetto al placebo produce una riduzione del livello di risalita prossimale dei reflussi e riduce la differenza di incidenza di reflusso tra periodo postprandiale precoce e tardivo.

Segnaliamo, infine, come l'impedenzometria sia stata impiegata anche per la valutazione degli effetti sul GER legati alla fortificazione del latte materno con proteine, maltodestrine, elettroliti e vitamine del pretermine, dimostrando come l'aggiunta di questi elementi importanti per la nutrizione del prematuro non modifichi in modo significativo la frequenza dei reflussi acidi e l'indice di reflusso, mentre possa incrementare la frequenza dei GER non acidi e l'altezza media dei reflussi [57].

Trattamento posturale

In letteratura sono riportati diversi studi basati sull'uso della MII/pH rivolti a indagare il ruolo della postura sul reflusso gastroesofageo: si tratta di lavori molto interessanti in quanto prendono in considerazione l'ipotesi di poter intervenire sul problema GERD in modo non invasivo e naturale, limitando o evitando i farmaci [58].

Corvaglia e collaboratori hanno confrontato quattro posizioni – supino, prono, fianco destro, fianco sinistro – mediante pH-metria e impedenzometria (pH/MII) osservando che sul fianco sinistro e soprattutto in posizione prona il numero dei GER totali è significativamente inferiore rispetto a quello rilevabile in posizione supina e sul fianco destro. L'analisi dei periodi postprandiale precoce e tardivo ha poi permesso di evidenziare una maggiore esposizione all'acido in posizione prona piuttosto che sul fianco sinistro nella prima fase, con un capovolgimento dei risultati nella fase successiva. Gli Autori concludono pertanto che nel periodo postprandiale precoce è più vantaggioso mantenere il lattante sul fianco sinistro, cambiando poi la posizione in prono [59]. In un altro studio, condotto con manometria esofagea e MII, i lattanti sono stati posti, in modo randomizzato, su un fianco nella prima ora e su

quello opposto nelle due ore successive. Gli Autori hanno osservato che è più vantaggioso posizionare il lattante sul fianco destro nella prima ora dopo il pasto. Questa soluzione esporrebbe nella prima ora a un numero totale di GER maggiore, ma meno dannosi in quanto prevalentemente non acidi, e faciliterebbe lo svuotamento gastrico; cambiare fianco nelle due ore successive faciliterebbe la riduzione del numero di GER tardivi acidi [60].

Recentemente lo stesso gruppo ha condotto uno studio su 8 pretermine focalizzando l'attenzione sui TLESR, attualmente considerati maggiori responsabili del GER. Sul fianco destro i TLESR sono risultati non solo più frequenti che sul fianco sinistro, ma anche scatenati dall'introduzione di volumi di latte minori nello stomaco. Gli Autori consigliano pertanto la posizione laterale sinistra, auspicando però l'esecuzione di ulteriori studi volti a chiarire i meccanismi di scatenamento dei TLESR [61]. Analoghi risultati sono stati ottenuti da un precedente studio di Omari e collaboratori che ha posto l'attenzione anche sulla maggior frequenza di GER liquidi sul fianco destro; come confermato poi da van Wijk, anche in questo caso lo svuotamento gastrico è risultato più rapido sul fianco destro [62].

Nonostante queste evidenze, di fatto nella pratica clinica i neonati e lattanti con GERD vengono mantenuti in posizione supina (dimostratasi più sicura rispetto al rischio di *Sudden Infant Death Syndrome* o SIDS), con il piano del letto inclinato di circa 30°. Vandenplas e collaboratori hanno recentemente valutato, mediante pH-metria e questionario clinico, l'effetto di un lettino che consente una più accentuata inclinazione. La conclusione è stata che la postura inclinata riduce il numero dei GER totali, con un significativo decremento dei GER acidi e dei sintomi GER-correlati [63].

Procinetici

L'uso dei procinetici nel trattamento del GER è stato a lungo dibattuto. Dopo la proscrizione di cisapride, molecola a effetto procinetico più largamente utilizzata in passato, avvenuta a causa della sua azione sull'allungamento del QT, i procinetici più utilizzati risultano metoclopramide, maggiormente utilizzata negli Stati Uniti, e domperidone, impiegato in Europa.

L'effetto di metoclopramide, sebbene valutato in un numero molto limitato di studi, sembra essere quello di ridurre la sintomatologia e il *reflux index* nel lattante [59], mentre non sono disponibili studi controllati sul neonato.

Una review sistematica condotta da Pritchard e collaboratori nel 2005, riguardo l'efficacia di domperidone, sottolinea la scarsa evidenza degli effetti di questo procinetico sul reflusso gastroesofageo nel bambino, limitata dal basso numero dei trial (RCT), spesso effettuati su una popolazione di studio eterogenea [64]. Più recentemente, in uno studio effettuato su neonati con GER tramite la valutazione combinata MII/pH, è stato rilevato, accanto a una riduzione dei tempi di clearance, un aumento paradossale del numero dei reflussi in seguito all'assunzione di domperidone sul breve periodo, forse secondario a un'amplificazione degli effetti della incoordinazione motoria del tratto esofago-gastrico presente nelle prime settimane di vita [65].

Queste evidenze devono, a nostro parere, indurre una riconsiderazione dell'uso dei procinetici attualmente disponibili nell'età neonatale, in attesa di ulteriori studi controllati con più ampia casistica. Parallelamente deve essere incoraggiata la ricerca di nuove molecole con effetto procinetico, più sicure, che mirino a migliorare la motilità del tratto gastroesofageo aumentando la stabilità del LES.

Antiacidi

Gli antiacidi sono basi deboli che reagiscono con l'acido cloridrico dello stomaco formando sale e acqua. La maggior parte degli antiacidi in uso corrente ha, come suo costituente principale, l'idrossido di magnesio e l'idrossido d'alluminio, da soli o in combinazione e, occasionalmente, in associazione con bicarbonato di sodio o un sale di calcio. La capacità tamponante di qualsiasi composto è determinata dall'abilità di neutralizzare l'acido gastrico e dalla durata della permanenza della preparazione nello

stomaco. La relazione dose-risposta degli antiacidi è variabile, dipendendo dal livello di acidità gastrica del soggetto, dalla velocità di svuotamento gastrico e dal tipo di antiacido utilizzato [66].

Gli antiacidi vengono abitualmente impiegati nella terapia del GERD in età pediatrica e in particolare nel lattante [67,68]. Tuttavia va sottolineato come, ad oggi, manchino totalmente studi impedenzometrici che ne valutino gli effetti e come l'uso di queste sostanze nel neonato possa esporre al rischio di possibili reazioni sfavorevoli. A livello della funzione intestinale [69] i sali di magnesio possono avere un effetto lassativo, mentre l'idrossido di alluminio può produrre stipsi. Possono inoltre esporre a un eccessivo assorbimento dei cationi (sodio, magnesio, alluminio, calcio) [70], o provocare un effetto alcalinizzante sistemico. Sono inoltre stati descritti casi di osteomalacia per deplezione di fosfati in seguito a trattamento prolungato [71].

L'utilizzo degli antiacidi nel neonato deve quindi essere caratterizzato da estrema cautela e non dovrebbe comunque superare il mese di trattamento [72].

Antisecretivi con effetto soppressivo sull'acidità gastrica

Questo gruppo di farmaci comprende due classi distinte di molecole che con meccanismi differenti puntano a ridurre la sintomatologia del GERD aumentando il pH gastrico: gli **antagonisti del recettore per istamina delle cellule parietali** (anti- H_2) e gli **inibitori di pompa protonica** (PPI).

I primi, largamente utilizzati nelle NICU, inibiscono le secrezioni acida gastrica bloccando i recettori H_2 , mentre i secondi inattivano la pompa H^+/K^+ ATP-dipendente nelle cellule parietali gastriche.

L'efficacia di queste classi di farmaci nell'aumentare il pH gastrico non è in discussione, tuttavia è interessante notare che dai primi studi effettuati con MII/pH sul neonato emergono dati che ne mettono in dubbio l'utilità per il trattamento della GERD.

Wheatley e collaboratori hanno valutato l'effetto di un anti- H_2 (ranitidina) rispetto a un procinetico (metoclopramide) nel ridurre le bradicardie nel pretermine con GERD: queste ultime sono risultate invariate o in certi casi addirittura aumentate nei soggetti trattati [73]. In precedenza l'efficacia di ranitidina era stata testata su 103 lattanti sottoposti a pH-metria constatando l'assenza di miglioramenti significativi in termini di esposizione acida esofagea e di regressione della sintomatologia clinica [74].

I PPI, di recente introduzione nel neonato, sono stati studiati soprattutto dal gruppo australiano di Omari, che ha condotto uno studio in lattanti con GERD non responsivi al trattamento di primo livello (postura antireflusso, lattanti antireflusso e antiacidi), al fine di valutare l'efficacia di omeprazolo rispetto al placebo. I risultati strumentali e quelli clinici sono risultati discordanti: a fronte di una significativa riduzione di acidità gastrica, esposizione esofagea all'acido, numero e durata dei reflussi, non si è verificato alcun significativo miglioramento dei sintomi [75].

Due anni dopo lo stesso gruppo ha utilizzato la tecnica impedenzometrica nella valutazione dell'efficacia di esomeprazolo. Non si è verificata alcuna riduzione significativa della frequenza dei GER, né alcuna variazione della loro tipologia (liquidi, gassosi o misti). Analogamente a quanto riscontrato in seguito a terapia con omeprazolo, si è verificato un significativo aumento del pH gastrico, con riduzione del numero dei GER acidi e in particolare di quelli di durata superiore a 5 minuti. Non sono state modificate né l'altezza media dei GER né il tempo di clearance esofagea dei GER non acidi. Infine, si è verificato un miglioramento solo per alcuni sintomi (irritabilità, tosse successiva al pasto) [76].

Queste evidenze suggeriscono che l'utilizzo di farmaci che riducono il livello di acidità gastrica sia poco efficace nella cura del GERD nel neonato. Essi infatti non modificano le principali caratteristiche dei reflussi in termini di frequenza, tempi di clearance, livelli di risalita prossimale esofagea e riducono solo parzialmente la sintomatologia a essi correlata. L'effetto finale di anti- H_2 e PPI si esplica nell'induzione di uno *shift* dei reflussi acidi verso i non-acidi che risulta vantaggioso solo in casi limitati, in cui l'esposizione esofagea acida è realmente prolungata e patologica.

Va infine considerato che la neutralizzazione del pH gastrico indotta da questi farmaci potrebbe interferire con l'assorbimento dei nutrienti ed espone al rischio di ridurre l'efficacia delle naturali difese

contro le colonizzazioni batterica e fungina basate anche sull'effetto lesivo prodotto dall'ambiente acido. È già stata descritta un'aumentata incidenza di infezioni intestinali in pazienti che assumevano anti-H₂ o inibitori di pompa protonica [77] e più recentemente uno studio di coorte su oltre 11.000 neonati pretermine di peso molto basso ha dimostrato come l'assunzione di anti-H₂ sia significativamente correlata a un aumentato rischio di enterocoliti necrotizzanti (NEC) [10].

Questi dati hanno indotto il *National Institutes of Health* a raccomandare una attenta rivalutazione dell'uso dei farmaci antisecretivi nel pretermine per il trattamento dei reflussi acidi [78].

Discussione

La rilevanza clinica dei sintomi del GERD a esordio neonatale stimola l'avanzamento della ricerca al fine di aumentare e affinare le possibilità diagnostiche e terapeutiche destinate al neonato. In questo contesto, la tecnica MII/pH, per la sua capacità di individuare i reflussi in modo preciso e indipendente dalla loro acidità e per la buona compliance e sicurezza costituisce uno strumento di studio ideale e la sua diffusione nei centri pediatrici è in rapido aumento.

Il numero dei lavori scientifici che si avvalgono della MII/pH è in continua crescita e una percentuale molto elevata di questi studi interessa proprio l'età neonatale, nella quale l'impedenzometria si sta rapidamente affermando come *gold standard* per lo studio del GERD.

Le pubblicazioni, che inizialmente erano rivolte a testare e validare la tecnica in varie condizioni e in vari tipi di pazienti stanno progressivamente lasciando il posto a studi fisiopatologici e clinici con risultati spesso molto interessanti.

La possibilità di utilizzare la metodica in combinazione con altre tecniche diagnostiche può produrre importanti risultati sia in campo di ricerca sia in campo clinico permettendo di superare la più importante delle potenziali limitazioni dell'impedenzometria rappresentata dalla mancanza di valori di riferimento della popolazione pediatrica sana. Tale problema, inizialmente, ha relegato la MII/pH a essere considerata un nuovo strumento che, seppure interessante per la ricerca, non pareva destinato alla pratica clinica. Tuttavia negli ultimi anni ci si sta accorgendo di come questo limite possa essere superato dalla associazione di più metodiche concentrando l'analisi sulle relazioni esistenti tra reflussi e altri eventi che possono essere sintomi, alterazioni cardiosaturimetriche, comportamenti, ecc.

Poter studiare le associazioni sintomo-reflusso consente di modificare completamente l'approccio diagnostico al GERD. Fino ad oggi, infatti, è stato considerato importante disporre di indici di normalità (es. *reflux index*, *Boix-Ochoa Composite Score*, ecc.) per poter considerare, e conseguentemente trattare, quei pazienti con indici o score anormali. Dai risultati ottenuti dagli studi MII/pH che mettono in relazione sintomi e reflussi si può invece osservare come sia molto più rilevante ai fini clinici poter individuare quei pazienti in cui i sintomi sono correlati a reflussi. Spesso, infatti, pazienti con caratteristiche simili come quantità e tipologia dei reflussi possono presentare manifestazioni cliniche a espressività molto variabile.

Sta emergendo inoltre, sempre grazie all'impedenzometria, come molti dei sintomi del neonato siano correlati a reflussi non acidi e quindi non individuabili dalla sola pH-metria. In questi casi gli indici di reflusso tradizionali potrebbero mostrare valori normali di acidità incongruenti rispetto al quadro clinico di GERD.

I vantaggi di questo più moderno approccio sono rappresentati da una migliore selezione dei pazienti che necessitano di un trattamento e una più mirata tipologia di trattamento, mentre è evidente che affidarsi a criteri di normalità per assumere decisioni terapeutiche possa, in taluni casi, portare a sovra o sottostimare la reale necessità di terapia.

L'uso della MII/pH in combinazione con altre metodiche, già utilizzata con successo in lavori che hanno messo in relazione al reflusso velocità di svuotamento gastrico, apnee ed eventi cardiorespiratori del

neonato, è molto promettente e rappresenta il futuro della ricerca clinica basata sulla MII/pH in quanto funzionale a valutare l'effetto reale di farmaci e provvedimenti terapeutici. Naturalmente per questo utilizzo si rende necessario disporre di metodi per la precisa sincronizzazione e l'analisi combinata delle diverse metodiche utilizzate in associazione e di indici in grado di stabilire la forza e la significatività delle relazione sintomo-reflusso nel singolo paziente indagato come il *Symptom Sensitivity Index* (SSI) o il *Symptom Association Probability* (SAP).

Certamente l'avvento della MII/pH ha contribuito a chiarire alcune delle peculiarità del GERD in età neonatale mettendo in luce come i reflussi debolmente acidi siano predominanti e possano, anch'essi, rivestire un ruolo di primo piano nel determinare il GERD. Tuttavia, i risultati degli studi MII/pH disponibili hanno dato luogo a numerosi nuovi quesiti mettendo in discussione la reale utilità degli indici pH-metrici tradizionalmente usati per guidare la terapia farmacologica e mettendo a nudo sia l'inadeguatezza di approcci terapeutici consolidati, sia la scarsità di armi a disposizione del clinico nei casi di GERD secondaria a reflussi debolmente acidi.

Implicazioni per ulteriori ricerche

- Quali sono le caratteristiche dei reflussi non acidi responsabili di sintomi clinici?
- Come possono essere trattati?
- Ricerca di farmaci atti a controllare i TLESR, sicuri nel neonato

La review in breve

Quesito clinico	Analizzare i principali dati disponibili riguardo l'uso dell'impedenzometria nel GERD a esordio neonatale
Strumenti di ricerca della letteratura	PubMed, the Cochrane Database
Conclusioni	La MII/pH si è dimostrata utile nel mettere in luce aspetti peculiari del GERD neonatale e sta producendo risultati interessanti che potrebbero presto modificare l'attuale approccio diagnostico-terapeutico
Aree grigie	Assenza di valori di riferimento, studi effettuati su casistiche limitate

Bibliografia

1. Poets CF. Gastroesophageal reflux: a critical review of its role in preterm infants. *Pediatrics* 2004; 113: e128-e132
2. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32 (Suppl 2): S1-S31
3. Khalaf MN, Porat R, Brodsky NL, Bhandari V. Clinical correlations in infants in the neonatal intensive care unit with varying severity of gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32: 45-9

4. Corvaglia L, Zama D, Gualdi S, Ferlini M, Aceti A, Faldella G. Gastro-oesophageal reflux increases the number of apnoeas in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F188-F192
5. Magistà AM, Indrio F, Baldassarre M, Bucci N, Menolascina A, Mautone A, et al. Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnoea of prematurity. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 216-21
6. Bhatia J, Parish A. GERD or not GERD: the fussy infant. *J Perinatol* 2009; 29 (Suppl 2): S7-S11
7. Weir K, McMahon S, Barry L, Ware R, Masters IB, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1024-31
8. Orenstein SR, Shalaby TM, Kelsey SF, Frankel E. Natural history of infant reflux esophagitis: symptoms and morphometric histology during one year without pharmacotherapy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 628-40
9. Malcolm WF, Gantz M, Martin RJ, Goldstein RF, Goldberg RN, Cotten CM; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2008; 121: 22-7
10. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117: e137-e142
11. Keller GA, Di Girolamo G. Prokinetic agents and QT prolongation: a familiar scene with new actors. *Curr Drug Saf* 2010; 5: 73-8
12. Wenzl TG, Skopnik H. Intraluminal impedance: an ideal technique for evaluation of pediatric gastroesophageal reflux disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 259-64
13. Dalby K, Nielsen RG, Markoew S, Kruse-Andersen S, Husby S. Reproducibility of 24-hour combined multiple intraluminal impedance (MII) and pH measurements in infants and children. Evaluation of a diagnostic procedure for gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 2159-65
14. Vandenplas Y, Salvatore S, Devreker T, Hauser B. Gastro-oesophageal reflux disease: oesophageal impedance versus pH monitoring. *Acta Paediatr* 2007; 96: 956-62
15. Trachterna M, Wenzl TG, Silny J, Rau G, Heimann G. Procedure for the semi-automatic detection of gastro-oesophageal reflux patterns in intraluminal impedance measurements in infants. *Med Eng Phys* 1999; 21: 195-201
16. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Detection of small bolus volumes using multiple intraluminal impedance in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 381-4
17. Martin RJ, Hibbs AM. Diagnosing gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2006; 118: 793-4
18. van Wijk MP, Benninga MA, Omari TI. Role of the multichannel intraluminal impedance technique in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 2-12
19. Peter CS, Sprodowski N, Ahlborn V, Wiechers C, Schlaud M, Silny J, et al. Inter- and intraobserver agreement for gastroesophageal reflux detection in infants using multiple intraluminal impedance. *Biol Neonate* 2004; 85: 11-4
20. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *J Gastrointest Motil* 1991; 3: 151-62
21. Silny J, Rau G. A novel procedure to study bolus movement by intraluminal electrical impedance measurements. In Janssens J: Progress in understanding and management of gastrointestinal motility disorders. Leuven: Department of Medicine, Division of Gastroenterology, K.U. Leuven; 1993: 197-208

22. Skopnik H, Silny J, Heiber O, Schulz J, Rau G, Heimann G. Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 591-8
23. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 16-21
24. López Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, Macías MC, Silny J, et al. Acid and non-acid gastroesophageal reflux in newborns. Preliminary results using intraluminal impedance. *Cir Pediatr* 2005; 18: 121-6
25. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004; 53: 1024-31
26. Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, Villirillo A, Boscarelli G, Mappa L, et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 154-60
27. Davidson G. The role of lower esophageal sphincter function and dysmotility in gastroesophageal reflux in premature infants and in first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37(Suppl 1): S17-S22
28. Omari T, Barnett C, Snel A, Goldsworthy W, Haslam R, Davidson G, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in healthy premature infants. *J Pediatr* 1998; 133: 650-4
29. Omari T, Barnett C, Benninga R, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002; 51: 475-9
30. Ewer A, Durbin G, Morgan M, Booth IW. Gastric emptying and gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child* 1996; 75: F117-F121
31. Cresi F, de Sanctis L, Savino F, Bretto R, Testa A, Silvestro L. Relationship between gastro-oesophageal reflux and gastric activity in newborns assessed by combined intraluminal impedance, pHmetry and epigastric impedance. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 361-8
32. Moya MJ, Cabo JA, Macías MC, Fernández Pineda I, Granero R, López-Alonso M. Pandrial gastroesophageal reflux in healthy preterm infants. *Cir Pediatr* 2006; 19: 236-40
33. Woodley FW, Fernandez S, Mousa H. Diurnal variation in the chemical clearance of acid gastroesophageal reflux in infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 37-43
34. Mitchell DJ, McClure BG, Tubman TR. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 273-6
35. Grant L, Cochran D. Can pH monitoring reliably detect gastro-oesophageal reflux in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 85: F155-F157; discussion F157-F158
36. 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-e81
37. Di Fiore JM, Arko M, Churbock K, Hibbs AM, Martin RJ. Technical limitations in detection of gastroesophageal reflux in neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 177-82
38. López-Alonso M, Moya MJ, Cabo JA, Ribas J, del Carmen Macías 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-e308
39. Woodley FW, Hayes J, Mousa H. Acid gastroesophageal reflux in symptomatic infants is primarily a function of classic 2-phase and pH-only acid reflux event types. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 550-8
40. Moya MJ, Cabo JA, Granero R, Tuduri I, Fernández I, Cabello R, et al. Temporal relationship between gastroesophageal reflux and cardiorespiratory events. *Cir Pediatr* 2008; 21: 149-53

41. Jadcherla SR, Gupta A, Fernandez S, Nelin LD, Castile R, Gest AL, et al. Spatiotemporal characteristics of acid refluxate and relationship to symptoms in premature and term infants with chronic lung disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 720-8
42. See CC, Newman LJ, Berezin S, Glassman MS, Medow MS, Dozor AJ, et al. Gastroesophageal reflux-induced hypoxemia in infants with apparent life-threatening event(s). *Am J Dis Child* 1989; 143: 951-4
43. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al; North American Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition. 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
44. Di Fiore JM, Arko M, Whitehouse M, Kimball A, Martin RJ. Apnea is not prolonged by acid gastroesophageal reflux in preterm infants. *Pediatrics* 2005; 116: 1059-63
45. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002; 109: 8-11
46. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and non-acid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 144-9
47. Di Fiore J, Arko M, Herynk B, Martin R, Hibbs AM. Characterization of cardiorespiratory events following gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Perinatol* 2010; Mar 11 [Epub ahead of print]
48. Slocum C, Arko M, Di Fiore J, Martin RJ, Hibbs AM. Apnea, bradycardia and desaturation in preterm infants before and after feeding. *J Perinatol* 2009; 29: 209-12
49. Carroll AE, Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of nonpharmacological and nonsurgical therapies for gastroesophageal reflux in infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 109-13
50. Huang RC, Forbes DA, Davies MW. Feed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003211
51. Craig WR, Hanlon-Dearman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18; (4): CD003502
52. Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008; 122: e1268-e1277
53. Corvaglia L, Ferlini M, Rotatori R, Paoletti V, Alessandrini R, Cocchi G, et al. Starch thickening of human milk is ineffective in reducing the gastroesophageal reflux in preterm infants: a crossover study using intraluminal impedance. *J Pediatr* 2006; 148: 265-8
54. Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003; 111(4 Pt1): e355-e359
55. Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thompson M. Effect of Gaviscon infant on gastro-oesophageal reflux in infants by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child* 2005; 90: 460-3
56. Cresi F, Savino F, Marinaccio C, Silvestro L. Gaviscon for gastro-esophageal reflux in infants: a poorly effective treatment? *Arch Dis Child* 2006; 91: 93
57. Aceti A, Corvaglia L, Paoletti V, Mariani E, Ancora G, Galletti S, et al. Protein content and fortification of human milk influence gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 613-8

58. Martin RJ, Di Fiore JM, Hibbs AM. Gastroesophageal reflux in preterm infants: is positioning the answer? *J Pediatr* 2007; 151: 560-1
59. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *J Pediatr* 2007; 151: 591-6, 596.e1
60. van Wijk MP, Benninga MA, Dent J, Lontis R, Goodchild L, McCall LM, et al. Effect of body position changes on postprandial gastroesophageal reflux and gastric emptying in the healthy premature neonate. *J Pediatr* 2007; 151: 585-90, 590.e1-2
61. van Wijk MP, Benninga MA, Davidson GP, Haslam R, Omari TI. Small volumes of feed can trigger transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in the right lateral position in infants. *J Pediatr* 2010; 156: 744-8, 748.e1
62. Omari TI, Rommel N, Staunton E, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr* 2004; 145: 194-200
63. Vandenplas Y, De Schepper J, Verheyden S, Devreker T, Franckx J, Peelman M, et al. A preliminary report on the efficacy of the Multicare AR-Bed in 3-week-3-month-old infants on regurgitation, associated symptoms and acid reflux. *Arch Dis Child* 2010; 95: 26-30
64. Pritchard DS, Baber N, Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastroesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 725-9
65. Cresi F, Marinaccio C, Russo MC, Miniero R, Silvestro L. Short-term effect of domperidone on gastroesophageal reflux in newborns assessed by combined intraluminal impedance and pH monitoring. *J Perinatol* 2008; 28: 766-70
66. Altman DF. Farmaci usati nelle malattie gastrointestinali. In Ka-tzung BG. Farmacologia. Padova: Piccin, 2001, cap. 63
67. Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with re-current gastro-esophageal reflux. *Curr Med Res Opin* 1999; 15: 160-8
68. Bust JP, Barudi C, Otte JB. Double-blind controlled study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscon) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in infants and children. *Eur J Pediatr* 1987; 146: 156-8
69. Chouraqui JP, Morer I, Renard P, Bielsky MC, Richard-Berthe C, Rambaud P. Influence of sodium alginate on the intestinal transit in low birth weight newborn infants. *Pediatric* 1983; 48: 473-7
70. Sullivan JE, Berman BW. The pediatric forum: hypermagnesemia with lethargy and hypotonia due to administration of magnesium hydroxide to 4-week-old infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 1272-4
71. Chesney RW. A new form of Rickets during infancy: phosphate depletion induced osteopenia due to antacid ingestion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1168-9
72. Robinson RF, Casavant MJ, Nahata MC, Mahan JD. Metabolic bone disease after chronic antacid administration an infant. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 265-8
73. Wheatley E, Kennedy KA. Cross-over trial of treatment for bradycardia attributed to gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Pediatr* 2009; 155: 516-21
74. Salvatore S, Hauser B, Salvatoni A, Vandenplas Y. Oral ranitidine and duration of gastric pH >4.0 in infants with persisting reflux symptoms. *Acta Paediatr* 2006; 95: 176-81
75. Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 41-4

76. Omari T, Lundborg P, Sandström M, Bondarov P, Fjellman M, Haslam R, et al. Pharmacodynamics and systemic exposure of esomeprazole in preterm infants and term neonates with gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009; 155: 222-8
77. Canani RB, Cirillo P, Roggero P, Romano C, Malamisura B, Terrin G, et al; Working Group on Intestinal Infections of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SIGENP). Therapy with gastric acidity inhibitors increases the risk of acute gastroenteritis and community-acquired pneumonia in children. *Pediatrics* 2006; 117: e817-e820
78. Pulsifer-Anderson E, Guillet R. National Institutes of Health recommends the routine use of H2 blockers in preterm infants be carefully evaluated. *Neonatal Netw* 2006; 25: 223-4