

# Reflujo gastroesofágico ácido y no ácido en el recién nacido. Datos preliminares de estudio con impedancia intraesofágica

M. López Alonso<sup>1</sup>, M.J. Moya<sup>1</sup>, J.A. Cabo<sup>2</sup>, J. Ribas<sup>3</sup>, M.C. Macías<sup>4</sup>, J. Silny<sup>5</sup>, D. Sifrim<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Dpto. Cirugía Pediátrica. <sup>2</sup>Ingeniero de Telecomunicaciones, Fundación Reina Mercedes. <sup>3</sup>Dpto. de Fisiología, Facultad de Medicina. <sup>4</sup>Servicio de Neonatología, HUI Virgen del Rocío, Sevilla.

<sup>5</sup>Helmholtz-Institute for Biomedical Engineering at the Aachen University of Technology, Aachen, Germany.

<sup>6</sup>Centre of Gastroenterological Research, University of Leuven, Leuven, Belgium.

**RESUMEN:** El reflujo gastroesofágico (RGE) es un hecho muy común en niños pretérmino. La prueba *gold standard* hasta ahora para medir el reflujo, la pHmetría, se ve limitada en estos niños debido a que su pH gástrico es superior a 4 un 90% del tiempo.

Nuevos métodos como la impedanciometría, y los catéteres de micromanometría, intentan paliar el déficit existente hasta ahora en este campo. Los objetivos de nuestro estudio son en una primera fase obtener valores normales de impedanciometría en niños controles y estudiar, en una segunda fase, la relación entre RGE y enfermedad respiratoria en recién nacidos pretérmino, con un registro multivariable de impedancia y pH para identificar los episodios de reflujo y las variaciones del electrocardiograma (ECG), la saturación de O<sub>2</sub> (SO<sub>2</sub>), la frecuencia respiratoria (FR) y el CO<sub>2</sub> espirado (ETCO<sub>2</sub>), para objetivar si los episodios de reflujo tienen alguna relación con la enfermedad respiratoria. Hemos estudiado hasta ahora a 7 niños pretérmino, con controles mediante monitorización durante 24 horas de pHmetría + impedancia. N° de reflujo ácido: 89. N° de reflujo pH>4: 192. Reflujos que llegan a esófago distal: 79,36%.

La impedancia, por tanto, se trata de un método inocuo que abre nuevos horizontes en el estudio de una enfermedad tan común como el RGE.

**PALABRAS CLAVE:** Reflujo gastroesofágico; Impedanciometría; Pretérminos; Micromanometría.

## ACID AND NON-ACID GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX IN NEWBORNS. PRELIMINAR RESULTS USING INTRALUMINAL IMPEDANCE

**ABSTRACT:** Preterm infants present often Gastroesophageal refluxes (GER). Esophageal pH monitoring to reflux detection is of limited use in this infants because their gastric pH is normally higher than 4 for 90% of the time. Other methods such as the Intraluminal Impedance Technique (MII) technique and the use of micromanometric catheters try to palliate the difficulties for measuring GER by pH monitoring. The aim of this study, in a first step, was to obtain the normal Intraluminal Impedance values on control children and, in a second step, to study the relationship between GER and cardiorespiratory episodes

**Correspondencia:** Dr. López Alonso. Unidad de Manometría, Hospital Infantil Virgen del Rocío, 2º planta. Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla. E-mail: manuel.lopez.alonso.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: Mayo 2004

Aceptado: Febrero 2005

using simultaneous recording of the end-tidal fraction of expired CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> saturation by pulse-oximetry, respiratory frequency, esophageal impedance and manometry, gastro-esophageal pHmetry, and electrocardiography in selected patients. Data from simultaneous pH and Intraluminal Impedance during 24 hours in 7 control preterms showed 89 acid refluxes, 192 non-acid refluxes, 79.36% of all refluxes reached the proximal esophagus.

Therefore the impedance is an innocuous method which opens new horizons in the study of such a common illness as the GER in the preterm infants.

**KEY WORDS:** Gastroesophageal reflux; Intraluminal impedance technique; Preterm infants; Micromanometric.

## INTRODUCCIÓN

En el paciente pretérmino, el reflujo gastroesofágico es la causa frecuente principal o coadyuvante de síntomas digestivos y/o respiratorios que ponen en peligro su vida, ocurriendo una media de 2-3 veces por hora<sup>(1,2)</sup>.

El RGE puede manifestarse con vómitos, fallo del crecimiento o estar implicado como una causa «silenciosa» de neumonías aspirativas, episodios de apnea, bradicardia, desaturación, estridor<sup>(3)</sup> y episodios aparentemente amenazadores de la vida, y puede ser un factor coadyuvante en algunos casos de enfermedad neonatal crónica pulmonar<sup>(4,5)</sup>.

La monitorización del pH esofágico está empezando a ser algo frecuente en las UCI neonatales. En los pacientes con síntomas digestivos sería suficiente la monitorización de pH esofagogástrico de 24 horas; en pacientes con síntomas respiratorios o digestivos y respiratorios no sería suficiente la monitorización del pH y sería necesario realizar un registro múltiple de pH y constantes respiratorias.

En la actualidad asistimos a un cambio en la actitud terapéutica del RGE<sup>(6)</sup>. Hace unos años difícilmente se realizaba una intervención antirreflujo en pacientes menores de 2 años, pero cada vez con más frecuencia están apareciendo trabajos con intervenciones antirreflujo en pacientes pretérmino con

resultados dispares. Por un lado se concluye que la funduplicatura es ineficaz en una alta proporción de pacientes en el período neonatal<sup>(7)</sup>, mientras que otros presentan buenos resultados<sup>(6,8,9)</sup>. La asociación de RGE con síntomas respiratorios supone un peligro potencial para la vida de estos pacientes y una mayor morbilidad y estancia hospitalaria, lo que hace que cada vez más se plantee la funduplicatura precoz en estos pacientes<sup>(6)</sup>.

Aún no se ha llegado a desarrollar un método de diagnóstico que permita reconocer en qué casos la patología digestiva precede a la respiratoria y aquellos otros en los que la secuencia tiene lugar de modo inverso. Esta segunda secuencia ha sido además mucho menos estudiada que la primera, aunque se sabe que los procesos respiratorios, especialmente los traqueobronquiales, agudos y crónicos, por medio de los repetidos procesos de traqueobroncoespasmo que en ellos tienen lugar, ocasionan un aumento de la presión intraabdominal que altera la disposición anatómica de la unión esofagogastrica y por ello se facilita el RGE<sup>(10)</sup>.

Es discutible si RGE y síntomas respiratorios tienen una relación directa o bien RGE y sintomatología respiratoria pueden coexistir secundarios a inmadurez central del control de la vía aérea superior y del esfínter esofágico inferior (EEI)<sup>(3)</sup>.

Para establecer la relación temporal con el síntoma respiratorio y para cuantificar el reflujo, las dificultades en la actualidad son: A) la colocación exacta del electrodo esofágico, B) la alcalinización gástrica por la alimentación frecuente y C) establecer una relación temporal inequívoca entre el episodio de reflujo y el síntoma respiratorio.

El problema fundamental para la monitorización del pH en estos pacientes es la alimentación. Generalmente se les pasa a débito continuo grandes volúmenes de leche durante una hora, ocho veces al día, con descanso de 2 horas entre las tomas. Por este motivo el pH gástrico está tamponado la mayor parte del tiempo. Esta técnica identifica sólo los episodios de reflujo ácido, que como se ha comprobado, no son los más frecuentes en estos niños<sup>(5)</sup> debido a que por su alimentación, el pH del estómago está tamponado durante casi el 90% del tiempo<sup>(3)</sup> en contraposición al 58% que encontramos en los lactantes de 1-17 meses. Los patrones clásicos de reflujo están disminuidos ya que todos se basan en el tiempo total del registro y, como hemos señalado más arriba, el 75-90% del tiempo total el pH gástrico es superior a 4 y el episodio de reflujo no puede detectarse. Si aplicamos el índice de reflujo corregido, es decir, el obtenido restando al tiempo total el tiempo en que el pH gástrico está por encima de 4, el intervalo de estudio se acorta mucho, el valor de los patrones de reflujo aumenta pero se elimina el período postprandial en el que se ha demostrado por escintigrafía que es cuando ocurren la mayoría de los reflujos<sup>(5)</sup>.

En una reciente revisión de la literatura, en pacientes pretérmino de 5 grupos de trabajo muy heterogéneos, el índice de reflujo osciló entre 0,7 y 11,9%<sup>(3)</sup>. Esta dispersión de los valores dificulta la cuantificación del RGE en el paciente pretérmino.

Todos estos inconvenientes de la pHmetría se evitan asociando a ésta un nuevo método, la Impedanciometría que mide la resistencia al paso de una corriente eléctrica entre dos electrodos cuando los atraviesa un bolo de líquido y/o gas, independientemente del pH.

## OBJETIVOS

1) Establecer los valores normales de reflujo ácido, no ácido y gas (anterógrado y retrógrado) en niños controles, fase en la que nos encontramos actualmente, y 2). En aquellos niños con patología cardiorrespiratoria, tratar de encontrar relación con los episodios de reflujo.

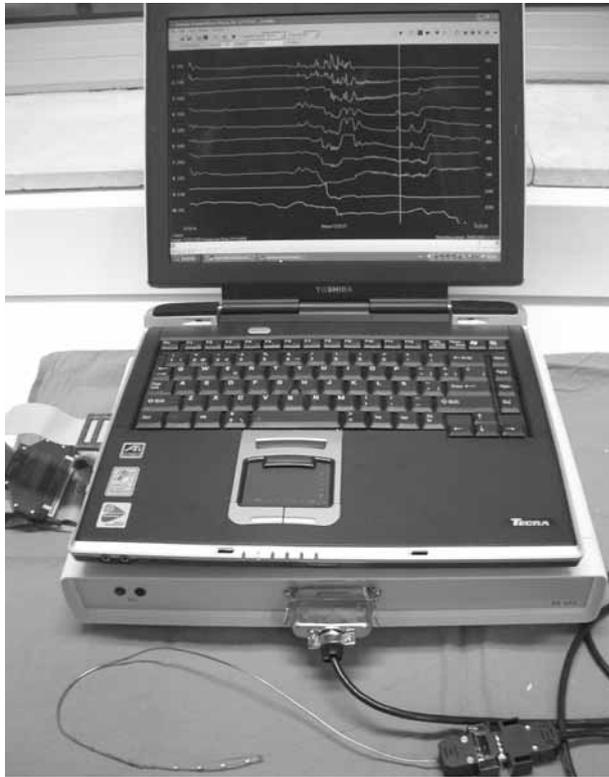
## MATERIAL Y MÉTODO

*Sujetos.* Neonatos pretérmino con respiración espontánea y alimentación por sonda nasogástrica, sin patología asociada, que se monitorizan en una sala de UCI neonatal. *Material.* El equipo de impedancia consiste en un catéter especialmente diseñado, con 9 cilindros metálicos que determinan 8 canales de impedancia separados 15 mm alrededor de una sonda de alimentación de 8 Fr, conectado a un transductor de señales y a un sistema de visualización digital de datos (Fig. 1) (Helmholtz-Institute for Biomedical Engineering at the Aachen University of Technology, Aachen, Germany).

### *Método:*

1. Se realiza al neonato una manometría esofágica para identificar el punto de inversión respiratoria (PIR) y para conocer los parámetros más importantes en el esófago de estos niños (longitud del esfínter esofágico inferior y su presión, longitud del esófago, etc.). Para esto utilizamos una sonda de manometría de cuatro canales con diámetro exterior de 8 Fr y un volumen de perfusión de 0,03 mL/min. Se realiza una retirada estacionaria e isocinética (velocidad 1 mm/seg).
2. A continuación introducimos la sonda de pH transnasal situando el electrodo proximal a 2 cm del PIR y el distal en estómago.
3. De igual manera pasamos la sonda de impedancia. Como la longitud media del esófago en esta edad tiene 60 mm, 4 sensores de la sonda quedan fuera del mismo, por lo cual hemos decidido situar dos en estómago y dos en orofaringe (Fig. 2). Todos los datos recogidos llegan a un bloque adaptador de señales que a su vez transmite la información a una tarjeta de adquisición de datos que transforma la señales analógicas en digitales para ser visualizadas en forma de 8 canales de impedancia y dos de pH (estómago y esófago).

La pauta de alimentación es fórmula de prematuros (FP), en una cantidad que oscila entre 30 y 40 ml por toma, 8 tomas, se administra a débito continuo durante una hora, con dos



**Figura 1.** Sonda de impedancia con 9 electrodos que determinan 8 canales calibre 5Fr separados 15 mm, conectada a un bloque de acondicionamiento de señales, el cual amplifica, filtra y envía las señales al ordenador portátil en el que se ha instalado una tarjeta para la adquisición que permita la visualización de registros.

horas de reposo. Por término medio la monitorización dura 24 horas registrando sólo el inicio y final de cada toma. Se realiza una radiografía de control de la sonda (Fig. 3).

En la segunda fase de nuestro estudio será necesario monitorizar también las principales señales cardiorrespiratorias, como son  $\text{FeCO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$ , ECG y frecuencia respiratoria durante 24 horas.

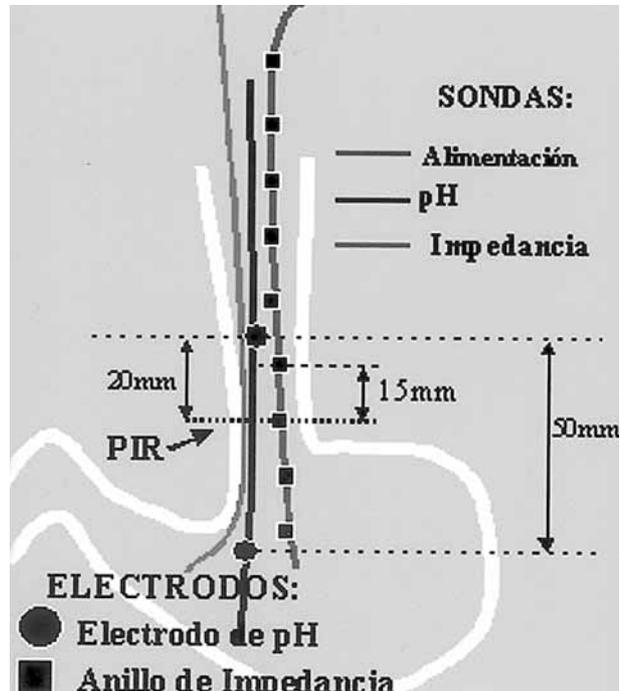
Para realizar el estudio a los niños, los padres deben firmar el consentimiento informado específico.

### DEFINICIONES EN IMPEDANCIA<sup>(1)</sup>

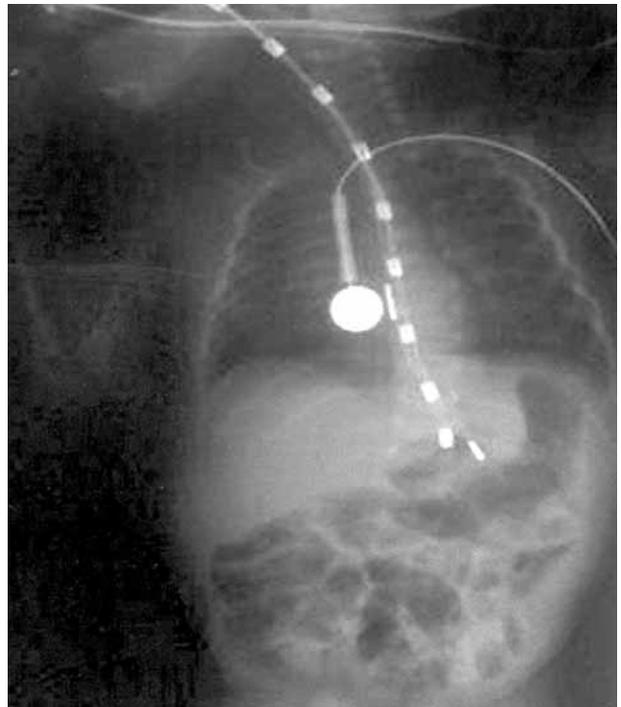
*Deglución.* Descenso brusco de la impedancia en sentido anterógrado (Fig. 4).

*Gas.* Subida brusca (no más de 2 seg) de al menos el 50% del valor previo basal de impedancia en al menos 2 canales consecutivos, uno de ellos alcanzando valor superior a 5.000 ohms. Para identificar un refluo de gas, no hace falta que exista latencia retrógrada, puede ser un patrón simultáneo en todos los canales (Fig. 5).

*Reflujo.* Descenso brusco (no más de 2 seg) de al menos el 50% del valor previo basal de impedancia, en los dos últimos

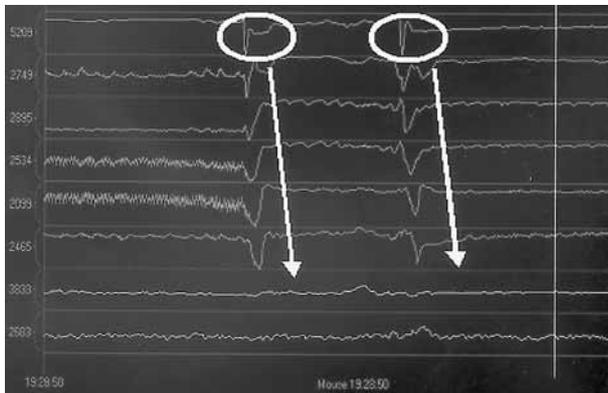


**Figura 2.** Esquema de colocación de las sondas.

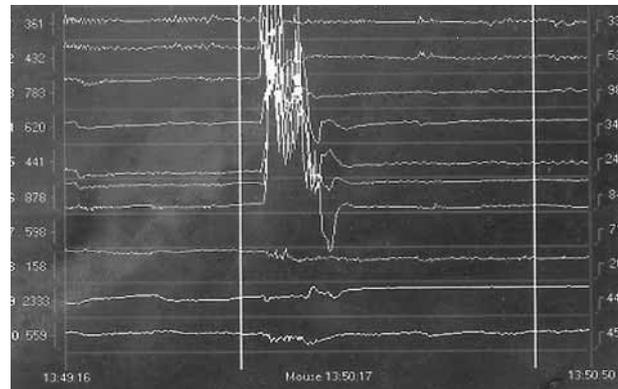


**Figura 3.** Radiografía de control.

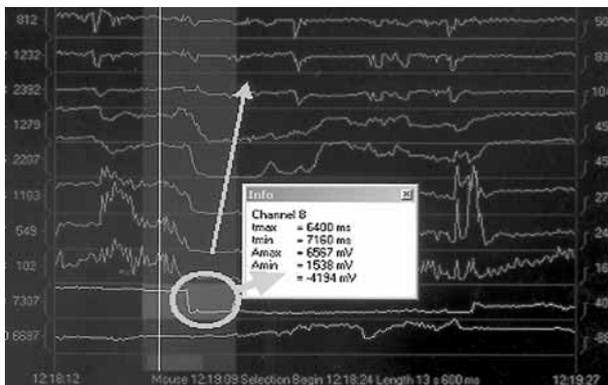
canales como mínimo y en sentido retrógrado. En cada caso, el valor del pH nos indicará si estamos ante un episodio ácido ( $\text{pH} < 4$ ) (Fig. 6), débilmente ácido (Fig. 7) (caída del pH



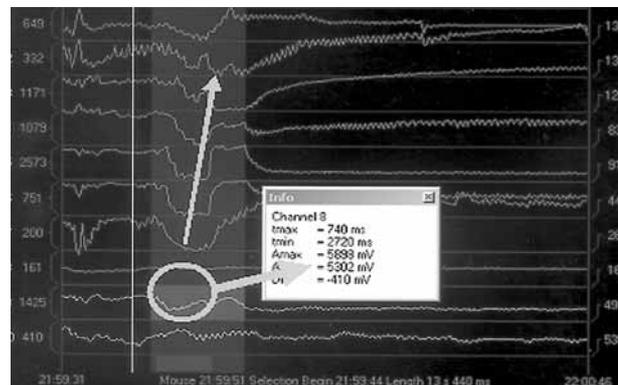
**Figura 4.** (En esta figura y siguientes los canales 1-8 corresponden a la impedancia, el 9 al electrodo de pH esofágico y el 10 al pH gástrico). Deglución, caída brusca de impedancia con respecto a la media de la línea basal anterior, en sentido anterógrado.



**Figura 5.** Gas, ascenso brusco de impedancia mayor del 50% de la línea basal anterior.



**Figura 6.** Reflujo ácido, descenso de más del 50% del valor de impedancia previa, brusco, retrógado y con pH ácido.



**Figura 7.** Reflujo débilmente ácido, descenso de más del 50% del valor de impedancia previa, brusco, retrógado y con pH débilmente ácido.

entre 6 y 4) y reflujo no ácido sólo detectado por impedancia (pH entre 6 y 7). La duración requerida para establecer un episodio como reflujo es de 2 seg en los canales distales.

**Reflujo gas-líquido.** Debe cumplir los criterios de ambos fenómenos.

**Aclaramiento del bolo en Impedanciometría-RGE.** Retorno a los valores basales de impedancia durante al menos 5 seg.

**Re-reflujo.** Los reflujos detectados por impedancia que se producen cuando aún no se ha aclarado el contenido ácido esofágico.

## RESULTADOS

En la actualidad hemos realizado 7 estudios en pacientes pretérmino, con alimentación por sonda nasogástrica, sin patología asociada y monitorización en UCI neonatal.

La media de edad es de 21 días; 33 semanas de gestación. El número total de reflujos ha sido de 281, de los cuales 89

son ácidos y el resto con pH > 4 (débilmente ácidos 116, no ácidos 76). El número de reflujos mixtos gas-líquido ha sido de 11.

Del número total de reflujos, 79,36% llegan a esófago superior.

## DISCUSIÓN

Cuando la monitorización esofágica del pH se introdujo en la práctica clínica hace 30 años, se pensaba que los datos obtenidos acerca del número de reflujos y su duración servirían para definir claramente la ERGE. Estos conceptos están cambiando gracias a la reciente introducción de la Impedancia Intraluminal es, un método independiente del pH que estudia el movimiento de líquidos y gas en el esófago.

La Impedanciometría es un nuevo método que permite identificar flujo intraesofágico anterógrado y retrógrado de líquido y gas. Se comenzó a utilizar en adultos en 1991<sup>(12)</sup> y hasta el año 1996<sup>(13)</sup> no empieza a utilizarse en niños donde

pensamos que tiene uno de sus principales campos de aplicación. Esta técnica mide la resistencia al paso de la corriente eléctrica entre dos electrodos que ofrece un bolo de líquido y/o gas cuando los atraviesa, independientemente del pH<sup>(14)</sup>. Por lo tanto es capaz de detectar, con la asociación de la sonda de pH, no sólo episodios de reflujo ácido y no ácido, sino también el comportamiento del gas en el esófago de estos niños. La distribución de electrodos de impedancia a lo largo de todo el esófago (con una separación que varía dependiendo de la longitud del esófago del niño) nos permite además medir la altura a la que asciende el líquido.

La impedancia es capaz de detectar pequeños volúmenes de líquido produciendo patrones típicos de deglución y de reflujo, aunque no es posible medir el volumen de líquido que se mueve a través del esófago<sup>(15)</sup>.

Una de las aplicaciones principales que está teniendo la Impedanciometría es en niños neonatos (alcalinización del estómago por la alimentación durante un 90% del tiempo)<sup>(3,5)</sup> debido a que hasta ahora, con las técnicas existentes, la relación entre ERGE y síntomas respiratorios y cardíacos no estaba demostrada. La pregunta es si realmente no existe tal relación o si, por el contrario, había eventos causantes de dichos episodios que no eran detectados por la pHmetría. Hasta ahora, en los estudios realizados con Impedancia Intraluminal unida a pH, también hay controversia: hay grupos que encuentran relación entre ambas patologías<sup>(16-18)</sup> y otros que, sin embargo, consideran que no existe más conexión que la casual entre dos patologías muy frecuentes en esta edad<sup>(1)</sup>. La diferencia puede ser debida por un lado a que los estudios inciden sobre poblaciones distintas, que en la mayoría de los casos, además, no se encuentran claramente definidas y por otro, al hecho de la falta de datos en niños controles, por lo que no tenemos unos valores «normales» que nos sirvan de referencia para los pacientes con patología. A pesar de todo, más que tratar de buscar si en una determinada población hay relación causa-efecto entre ambas patologías, pensamos que lo realmente interesante es ir un poco más allá: ser capaces de detectar con los medios actuales al paciente en que realmente se da esta situación, y tratarlo.

Un problema que habría que plantearse llegado a este punto es si los episodios de reflujo no ácido son realmente patológicos para el recién nacido. En adultos, los estudios realizados hasta el momento<sup>(19)</sup> demuestran que entre sujetos controles y pacientes no hay diferencia estadísticamente significativa en el número total de reflujos, sino que en los pacientes el número de reflujos ácidos es mayor, mientras que en controles predominan los reflujos no ácidos, resultados similares a los que encontramos en niños pretérmino en el texto de Omari<sup>(20)</sup>, usando un catéter de micromanometría incorporado a una sonda de pH y de alimentación. El estudio consistía en medir las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (RTEEI) niños pretérmino controles y con la ERGE. En ambos grupos, un 92-94% de los reflujos estaban asociados a RTEEI. La diferencia entre ambos grupos estaba en el número de reflujos ácidos, superior en pacientes que en

controles<sup>(20)</sup>. Esto además nos hace pensar que realmente el tratamiento conservador del reflujo elimina la sintomatología pero no el mecanismo por el cual se produce<sup>(21)</sup>.

Otro problema actual de la Impedanciometría consiste en el análisis de los registros, ya que aunque ha habido varios intentos de automatizar el análisis<sup>(22)</sup>, por ahora no son satisfactorios, debido fundamentalmente a que las definiciones de valores normales y modelos de impedancia no se pueden ajustar siempre a un patrón determinado. Por este motivo, la mayoría de los grupos que en la actualidad trabajan con la Impedancia Intraluminal analizan los trazados manualmente, empleando un tiempo considerable en cada estudio. El método manual tiene, además, un problema sobreañadido que es la subjetividad en el análisis y la posible aparición, por tanto, de sesgos.

En la situación en la que actualmente nos encontramos debería:

- Seleccionar cuidadosamente las poblaciones en estudio para que las conclusiones puedan ser validadas.
- Unificar criterios y definiciones entre los distintos grupos de investigación.
- Los trazados deberían ser analizados por dos investigadores, para así reducir los sesgos hasta que se obtenga un método automático de análisis adecuado.
- Tratar de obtener valores «normales» en niños controles que sirvan de referencia.

## CONCLUSIONES

La Impedanciometría es un método inocuo que permite detectar reflujos ácidos y no ácidos. El estudio en curso permitirá establecer valores normales para este método, y en niños con patología cardiorrespiratoria, su posible relación con el RGE.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics* 2002;**109**:8-11.
2. 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**:e355-e359.
3. Grant L, Cochran D. Can pH monitoring reliably detect gastroesophageal reflux in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;**85**:F155-F157.
4. Marino AJ, Assing E, Carbone MT, Hiatt IM, Hegyi T, Graff M. The incidence of gastroesophageal reflux in preterm infants. *J Perinatol* 1995;**15**:369-371.
5. 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**:273-276.

6. Fonkalsrud EW, Bustorff-Silva J, Perez CA, Quintero R, Martin L, Atkinson JB. Antireflux surgery in children under 3 months of age. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:527-531.
7. Kubiak R, Spitz L, Kiely EM, Drake D, Pierro A. Effectiveness of fundoplication in early infancy. *J Pediatr Surg* 1999;**34**:295-299.
8. Rowe VL, Krishnamoorthy M, Applebaum H. Operative treatment of gastroesophageal reflux in low birth weight infants. *Am Surg* 1995;**61**:874-876.
9. Beaudoin S, Kieffer G, Sapin E, Bargy F, Helardot PG. Gastroesophageal reflux in neonates with congenital abdominal wall defect. *Eur J Pediatr Surg* 1995;**5**:323-326.
10. Sheikh S, Goldsmith LJ, Howell L, Hamlyn J, Eid N. Lung function in infants with wheezing and gastroesophageal reflux. *Pediatr Pulmonol* 1999;**27**:236-241.
11. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N et al. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;**99**:1037-1043.
12. Silny J. Intraluminal multiple electric impedance procedure for measurement of gastrointestinal motility. *Neurogastroenterol Motil* 1991;**3**:151-162.
13. 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**: 591-598.
14. Wenzl TG. Investigating esophageal reflux with the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;**34**:261-268.
15. 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**:381-384.
16. Wenzl TG, Silny J, Schenke S, Peschgens T, Heimann G, Skopnik H. Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;**28**:423-428.
17. Wenzl TG, Schenke S, Peschgens T, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Association of apnea and nonacid gastroesophageal reflux in infants: Investigations with the intraluminal impedance technique. *Pediatr Pulmonol* 2001;**31**:144-149.
18. Wenzl TG, Moroder C, Trachterna M, Thomson M, Silny J, Heimann G, et al. Esophageal pH monitoring and impedance measurement: a comparison of two diagnostic tests for gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;**34**:519-523.
19. Sifrim D, Holloway R, Silny J, Xin Z, Tack J, Lerut A, et al. Acid, nonacid, and gas reflux in patients with gastroesophageal reflux disease during ambulatory 24-hour pH-impedance recordings. *Gastroenterology* 2001;**120**:1588-1598.
20. Omari TI, Barnett CP, Benninga MA, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in preterm and term infants with reflux disease. *Gut* 2002;**51**:475-479
21. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;**120**:1599-1606.
22. 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.