

El reflujo gastroesofágico ácido no prolonga la apnea en los recién nacidos pretérmino

J.M. Di Fiore, R. Engineer, BSEE^a, M. Arko, RN, BSN^b, M. Whitehouse^c, A. Kimball, MD^d, y R.J. Martin, MD^e

OBJETIVO: Examinar la relación temporal entre la apnea y el reflujo gastroesofágico (RGE) y evaluar el efecto del RGE sobre la duración de la apnea.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Un total de 119 recién nacidos pretérmino fueron evaluados mediante estudios de monitorización cardiopulmonar durante 12 h: pletismografía de inducción respiratoria, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y pH esofágico. En los estudios se valoró el RGE (pH < 4 durante ≥ 5 s) y la apnea ≥ 15 s o ≥ 10 s acaecida durante los 30 s próximos al RGE. Se utilizó la apnea ≥ 10 s para valorar si el RGE prolonga la duración de la apnea.

RESULTADOS: Hubo 6.255 episodios de RGE. Sólo el 1% de los episodios de RGE se asoció con una apnea ≥ 15 s y no hubo diferencias en la tasa de apnea antes, durante o después del RGE. Tampoco hubo diferencias en la tasa de apneas ≥ 10 s antes o durante el RGE, aunque inmediatamente después del RGE disminuyó dicha tasa. La presencia de RGE durante la apnea no prolongó su duración y el RGE careció de efecto sobre la saturación de oxígeno mínima o la frecuencia cardíaca mínima durante la apnea.

CONCLUSIÓN: No hubo evidencia de una relación temporal entre el RGE ácido y la apnea en los recién nacidos pretérmino. Es más, el RGE no prolonga la duración de la apnea ni exacerba la consiguiente disminución de la frecuencia cardíaca y de la saturación de oxígeno.

El reflujo gastroesofágico (RGE) y la apnea son 2 episodios clínicos frecuentes en la población de recién nacidos prematuros. Los primeros estudios indicaron una relación entre el RGE y la apnea^{1,2,3,4} en los recién nacidos a término y pretérmino, que posiblemente contribuyese al generalizado empleo de medicaciones anti-reflujo para tratar la apnea de la prematuridad. Aunque ninguno de los estudios más recientes ha podido apoyar

esta relación⁵⁻⁹, el empleo de medicaciones antirreflujo en el tratamiento de la apnea de la prematuridad sigue siendo generalizado.

Pese a no haber sido establecida una significativa relación temporal entre la apnea y el RGE, estos mismos estudios han demostrado que hasta el 19% de los episodios apneicos pueden suceder al mismo tiempo que el RGE^{5,7,10}. En estos casos no queda claro si las breves pausas respiratorias pueden prolongarse al acompañarse de RGE, convirtiéndose así en episodios clínicamente significativos.

El objetivo de este estudio fue, por tanto, examinar la relación temporal entre la apnea y el RGE en un gran grupo de recién nacidos prematuros para evaluar el efecto del RGE sobre la duración de la apnea. Supusimos que, cuando coinciden RGE y apnea, el RGE prolonga la duración de ésta. Además, si las breves pausas respiratorias se prolongaran significativamente al acompañarse de RGE, podría estar justificado el empleo de medicaciones antirreflujo en el tratamiento de estos episodios de apnea.

MÉTODOS

Revisamos los estudios nocturnos de monitorización cardiopulmonar, realizados a la cabecera de los pacientes durante 12 h, de una población de 119 recién nacidos prematuros del Rainbow Babies & Children's Hospital, obtenidos en un período de 5 años (1998-2002), cuyos datos demográficos se muestran en la tabla 1. Los recién nacidos incluidos en el estudio (un 97% de ellos con un peso < 1.500 g) tuvieron un peso y una edad gestacional comparables a los recién nacidos < 1.500 g no incluidos en el estudio durante el mismo período de tiempo (1.091 ± 301 frente a 1.060 ± 273 g, y 28 ± 2 frente a 28 ± 3 semanas, respectivamente). Todos los recién nacidos fueron remitidos por su médico para realizarles un estudio nocturno de monitorización cardiopulmonar en la cabecera de la cama por presentar síntomas clínicos sospechosos de RGE, con o sin persistencia de apnea, bradicardia, desaturación o una combinación de estos procesos. Los criterios de inclusión incluyeron la presencia de anomalías congénitas mayores. Se anotó la administración de oxígeno suplementario, las medicaciones antirreflujo y el tratamiento con xantinas (tabla 1). Se utilizaron las dosis estándares de teofilina y cafeína y, en el momento del estudio, no se dispuso habitualmente de la concentración sanguínea de teofilina. Dado que algunos recién nacidos que recibían medicaciones anti-reflujo seguían presentando un RGE ácido, éstos no fueron excluidos del estudio. Todos los recién nacidos recibían alimentación completa a intervalos de 2 h (un 7%), 3 h (un 61%) o 4 h (un 32%). Como la monitorización nocturna de los recién nacidos se realizó en la cabecera de la cama, la posición corporal

^aDepartment of Pediatrics, University Hospitals of Cleveland, Case Western Reserve University, Cleveland, OH. ^bDepartment of Pediatrics, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, OH. ^cShaker Heights, OH. ^dSalt Lake City, Utah. ^eProfessor of Pediatrics, Reproductive Biology, Physiology and Biophysics, Case Western Reserve University School of Medicine, Director, Division of Neonatology, Rainbow Babies & Children's Hospital, Cleveland, OH.

TABLA 1. Datos demográficos de los 119 recién nacidos

Variable	Media $\pm$ desviación estándar
Número total de recién nacidos	119
Peso al nacimiento (g)	1.019 $\pm$ 301
Edad gestacional al nacimiento (semanas)	28 $\pm$ 2
Edad posmenstrual en el momento del estudio (semanas)	37 $\pm$ 4
Número de recién nacidos que recibían:	
O ₂ suplementario	40
Teofilina	13
Cafeína	13
Ranitidina, metoclopramida, o ambos	15

varió durante el estudio según la práctica clínica habitual. Se obtuvo la aprobación del comité de ética y el consentimiento informado.

Cada estudio cardiopulmonar nocturno de 12 h constó de una medición respiratoria por pletismografía de inducción respiratoria, saturación de oxígeno (SaO₂), onda del pulso, frecuencia cardíaca (SomnoStar PT, Sormedics, Yorba Linda, CA) y pH esofágico. La pletismografía de inducción respiratoria implicó la colocación de 2 bandas alrededor de la parrilla costal y del abdomen. Luego se sumaron las excursiones de la parrilla costal y del abdomen para obtener una estimación del volumen corriente aplicando el Qualitative Diagnostic Calibration, descrito anteriormente por Sackner et al¹¹. Este procedimiento ofrece un valor semicuantitativo del volumen corriente, expresado en unidades de porcentaje, durante el período de calibración del monitor. Un volumen corriente $\geq 25\%$ al del período de calibración definió una respiración válida. Una sonda de pH monocristal de antimonio semidesechable, unida a un medidor de pH (Synectics, Estocolmo, Suecia) registró el pH esofágico. La sonda de pH fue colocada en el tercio inferior del esófago, entre D7 y D9, y su posición fue comprobada radiológicamente.

Los episodios apnéicos fueron contabilizados durante los períodos en que los patrones respiratorios pudieron distinguirse de los artefactos por movimiento, definidos como amplios movimientos erráticos en numerosos trazados, incluidos los canales respiratorios. Se consideró la definición de apnea como el cese de la respiración durante ≥ 15 s y ≥ 10 s. Esta definición se utilizó para valorar el efecto del RGE sobre la duración de las pausas respiratorias más breves. La duración de la pausa respiratoria se obtuvo del canal de volumen corriente. También se registraron los componentes central y obstructivo de la apnea, junto a la mínima frecuencia cardíaca y la SaO₂. La definición del componente obstructivo correspondió a la aparición de movimientos asincrónicos de la parrilla costal y el abdomen durante los períodos en que la onda del volumen corriente no mostraba una respiración válida ($\geq 25\%$ del período basal). Luego se calificó la apnea como central, obstructiva o mixta; esta última fue la que mostró una pausa central y al menos un esfuerzo obstructivo. En este estudio no se cuantificaron los episodios de hipopnea.

Los valores de la SaO₂ contaminados por artefactos de movimiento fueron eliminados del análisis de los datos. El artefacto de movimiento fue identificado por desviaciones basales erráticas de la onda del pulso, en las que no se pudo distinguir una clara pulsación por cada onda R del electrocardiograma. También se observaron episodios de desaturación (SaO₂ $\leq 85\%$) y de bradicardia (≤ 80 lat/min). Los estudios fueron evaluados visualmente mediante RespiEvents Software (Sormedics, Yorba Linda, CA). El estudio no fue de observación directa, por lo que no fue posible distinguir el estado de sueño en esta población.

En los estudios de 12 h se buscaron los episodios de RGE ácido (pH < 4 durante ≥ 5 s) y en cada recién nacido se registró el índice de reflujo, definido como el porcentaje del tiempo de estudio con pH < 4 . Tras identificar un episodio de RGE, se registró cualquier apnea observada en los 30 s anteriores al RGE, toda la duración del RGE y los 30 s posteriores al RGE. La apnea que ocupó varias de estas ventanas de tiempo fue asignada a

la ventana en que comenzó. Como los episodios fueron identificados por la presencia de RGE y la apnea sólo se puntuó durante el período del RGE y los 30 s próximos no fue posible ocultar al examinador la presencia de RGE.

Durante los episodios de reflujo asociados con apnea, se comparó la tasa de apneas de los períodos de 30 s anteriores, todo el período de reflujo y los 30 s posteriores a la resolución del RGE. Como algunos episodios de RGE fueron de duración prolongada, durante la que pudo cambiar la frecuencia de apneas, también se calculó la frecuencia de apneas durante los primeros 30 s del episodio de reflujo. Para tener en cuenta la variable duración del RGE, todas las tasas de apnea fueron normalizadas como número de apneas en 30 s. Para determinar si el RGE pudo desencadenar un comportamiento de despertar o de sobresalto, lo que pudo modificar la tasa de apnea, se registró cualquier movimiento corporal durante los 30 s siguientes a la finalización del episodio de reflujo. La definición de comportamiento de despertar o de sobresalto fue cualquier movimiento errático patente en el ECG, la onda del pulso, la respiratoria o una combinación de ellos.

Para determinar si el inicio de un RGE prolonga la duración de la apnea, examinamos a los recién nacidos que presentaron una apnea ≥ 10 s durante el período basal precedente al RGE con resolución antes del inicio del RGE, o una apnea durante el período basal mantenida durante el inicio del RGE. Para comparar la tasa de apnea antes, durante e inmediatamente después de un episodio de RGE, aplicamos el análisis unilaterial de la varianza con mediciones repetidas y un análisis *post hoc* mediante el test de rango múltiple de Student-Newman-Keuls. Para evaluar el efecto del RGE sobre la duración de la apnea aplicamos la prueba de la t apareada. Con los datos de 27 de los 119 recién nacidos incluidos en este estudio, aquellos cuya apnea comenzó durante el período basal y finalizó antes o después del inicio del RGE, realizamos un análisis *post hoc* de la potencia respecto a la duración de la apnea. Éste indicó que el estudio tuvo una potencia del 80% para detectar un aumento del 25% en la duración de la apnea como respuesta al RGE, con un valor de $\alpha = 0,05$. Se consideró las diferencias estadísticamente significativas a partir de un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Hubo 6.255 episodios de RGE, o 53 ± 41 episodios/estudio de 12 h. La duración media del reflujo gastroesofágico fue de $2,25 \pm 1,97$ h/estudio de 12 h, con un índice de reflujo de $17 \pm 14\%$ (mediana, 13; rango, 0-69). El tratamiento con xantinas ($n = 26$) durante el estudio careció de efecto sobre el índice de reflujo (el $17 \pm 17\%$ con xantinas frente al $17 \pm 14\%$ sin tratamiento con este fármaco, respectivamente; $p = 0,94$).

Relación temporal entre la apnea ≥ 15 s y el RGE

Veintisiete de los 119 recién nacidos (23%) presentaron al menos un episodio de reflujo asociado con una apnea ≥ 15 s, con un total de 64/6.255 (1%) episodios de reflujo ácido asociados con una apnea ≥ 15 s. De estos 64 episodios de apnea asociados con RGE, el 74% eran apneas centrales, el 21% mixtas y el 5% obstructivas.

En la figura 1 se muestra la comparación de las tasas de apnea asociadas con episodios de reflujo ácido en estos 27 recién nacidos. No hubo diferencias en la frecuencia de apneas antes, durante y después de los episodios de RGE (ANOVA, $p = 0,30$), aunque hubo una tendencia a la disminución de la frecuencia de apneas durante la resolución del RGE. Cincuenta y dos de los 64 (81%) episodios de reflujo asociados con apnea mostraron un comportamiento de despertar en los 30 s siguientes al final del episodio de reflujo, lo que pudo contribuir a la disminución de la tasa de apnea.

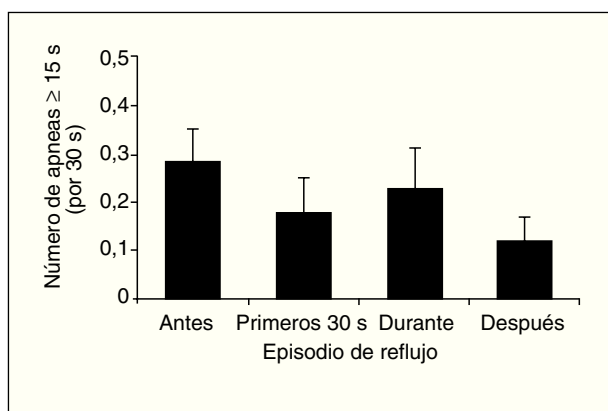


Fig. 1. Tasas de apnea ≥ 15 s en los recién nacidos que tenían al menos un episodio de RGE asociado con apnea. No hubo diferencias en la frecuencia de apnea antes, durante y después de los episodios de RGE (ANOVA, $p = 0,30$), aunque hubo una tendencia a la disminución de la frecuencia de la apnea a la resolución del RGE.

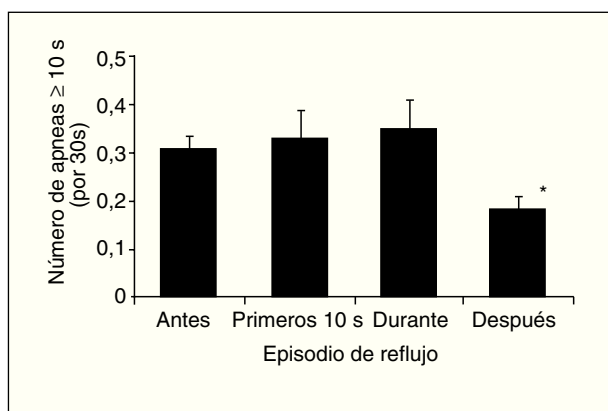


Fig. 2. Tasas de apnea ≥ 10 s en los recién nacidos con al menos un episodio de RGE asociado con apnea. No hubo diferencias en la tasa de apnea antes y durante el RGE, pero sí una significativa disminución de la tasa de apneas a la resolución del RGE, comparada con la tasa antes o durante el RGE (ANOVA, $p = 0,01$; Newman Keuls, $*p = 0,05$, después y durante el RGE, respectivamente.).

Relación temporal entre la apnea ≥ 10 s y el RGE

Ochenta y tres de los 119 recién nacidos presentaron al menos un episodio de reflujo asociado con una apnea ≥ 10 s, con un total de 532/6.255 (8,5%) episodios de reflujo asociados con una apnea ≥ 10 s. De los 532 episodios de apnea asociados con RGE, el 86% eran apneas centrales, el 12% mixtas y el 2% obstructivas.

En la figura 2 se muestra la comparación de las tasas de apnea asociadas con los episodios de reflujo. Pese a no haber diferencias en la tasa de apneas antes y durante el RGE, se produjo una significativa disminución de la frecuencia de apnea inmediatamente posterior a los episodios de RGE, comparada con la frecuencia de apnea antes y durante el RGE ($p = 0,01$ [ANOVA] y $p = 0,05$ [Newman-Keuls] tras el RGE frente a antes y durante el RGE, respectivamente). La incidencia de apnea mixta/obstructiva fue mayor durante el RGE que des-

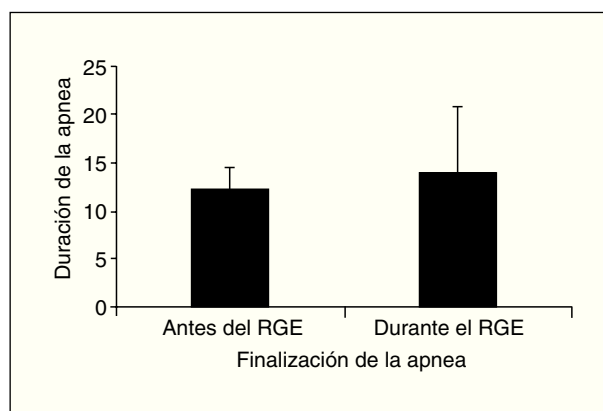


Fig. 3. Duración de la apnea ≥ 10 s en los recién nacidos que la presentaron durante el período basal precedente al RGE que finalizó antes del inicio del RGE, o apnea iniciada en el período basal que finalizó durante el RGE. El inicio del RGE durante la apnea careció de efecto sobre la duración de ésta.

pués de éste (el 5 ± 15 frente al $11 \pm 26\%$) (prueba de la t , $p = 0,017$). Cuatrocientos cincuenta de los 532 (85%) episodios de reflujo asociados con apnea mostraron un comportamiento de despertar durante los 30 s siguientes al final del episodio de reflujo.

Efecto del RGE sobre la duración de la apnea

Tratamos de evaluar si el inicio del RGE durante la apnea prolonga la duración de esta última. Para ello, examinamos a 27 de los 83 recién nacidos que presentaron apnea durante el período basal precedente al RGE, resuelta antes del inicio o mantenida tras el inicio del RGE. El comienzo del RGE durante una apnea careció de efecto significativo sobre la duración de ésta: $12,3 \pm 2,2$ frente a $13,9 \pm 6,9$ s en las resueltas antes o después del inicio del RGE, respectivamente (prueba de la t apareada, $p = 0,17$) (fig. 3). Además, el RGE careció de efecto sobre el valor mínimo de la SaO_2 y la frecuencia cardíaca durante la apnea (SaO_2 , 87 ± 6 frente a $87 \pm 11\%$ [$p = 0,9$]; frecuencia cardíaca, 125 ± 25 frente a 129 ± 26 lat/min [$p = 0,4$], en la apnea resuelta antes o durante el RGE, respectivamente).

DISCUSIÓN

Los datos presentados en este estudio indican la ausencia de relación temporal entre el RGE ácido y la apnea. Esta falta de relación temporal concuerda con algunos estudios anteriores⁵⁻⁷, realizados sobre poblaciones de recién nacidos (entre 19 y 45) de menor tamaño. El presente estudio se basa en los datos tomados de 119 recién nacidos (más de 6.000 episodios de RGE) y los de un subgrupo de 83 recién nacidos con RGE asociados con apnea. Esto nos permitió demostrar por primera vez que, en las pocas ocasiones en que el RGE se produce al mismo tiempo que la apnea, no prolonga la duración de ésta.

Se ha demostrado que la estimulación laríngea induce la aparición de apnea en los cerdos recién nacidos¹²⁻¹⁴. Por ello, supusimos que el inicio del RGE durante la ap-

nea podría estimular el nervio laríngeo superior u otros aferentes, prolongando así la duración de la apnea. Al contrario que lo postulado en nuestra hipótesis, el RGE careció de efecto sobre la duración de la apnea. Podría ser que el bolo ácido detectado por la monitorización del pH en el esófago estuviera limitado a la porción inferior del esófago (reflujo leve) y no alcanzase la laringe o la faringe (reflujo intenso). También es posible que llegara hasta la laringe, pero no alcanzase el umbral de la inhibición laríngea.

El 74% de las apneas fue de origen central. Aunque la mayoría de las apneas fueron centrales, el porcentaje de apnea mixta/obstructiva durante el RGE fue mayor que el observado antes del RGE, lo que concuerda con los hallazgos anteriores de Walsh et al¹⁵. Menon et al⁴ observaron una deglución frecuente durante la apnea prolongada tras la regurgitación en los recién nacidos. Puede que el RGE provoque la deglución como mecanismo de limpieza, acompañado de un breve período de cierre de las vías respiratorias, lo que puede predisponer al recién nacido a presentar respiraciones obstructivas cuando reanude los esfuerzos respiratorios.

Algunos estudios anteriores sobre recién nacidos pretérmino han obtenido resultados inconstantes acerca de la incidencia de apnea central frente a mixta/obstructiva^{7,15-21}. Aunque la tecnología RIP podría omitir las respiraciones obstructivas intermitentes²², la mayoría de estos estudios encontró incidencias similares de apnea central, del orden del 50-69%^{15,16,18-20}, aplicando distintas técnicas para la detección de la apnea, como RIP, impedancia, termistor, neumotacógrafo y transductor de presión. Además, Brooks et al²³ encontraron una buena concordancia entre RIP y las mediciones de volumen realizadas con un neumotacógrafo con máscara nasal, el patrón de referencia de las mediciones de volumen en los recién nacidos. Aunque la infravaloración de los esfuerzos obstructivos pudo modificar nuestra capacidad de cuantificar la duración de la apnea, con la tecnología empleada por nosotros pudimos detectar una mayor incidencia de respiraciones obstructivas durante los episodios de RGE. Para abordar este tema será necesario realizar nuevos estudios en un ambiente de laboratorio de sueño mediante el uso de tecnología más cruenta.

A la resolución del RGE se produjo una disminución de las apneas. Esto se correspondió con la gran incidencia de despertares o sobresaltos, asociado con la finalización del episodio de reflujo. Con anterioridad se demostró que el comportamiento de despertar está asociado con la resolución de la apnea, pese a no ser esencial para ello¹⁶. Por otra parte, se ha demostrado que el despertar puede iniciar una apnea²⁴. Como este estudio no dispuso de una medición más sutil del despertar –como la documentación EEG y magnetoscópica de los cambios de comportamiento–, el efecto del despertar o del sobresalto sobre la tasa de apnea es incierto.

Este estudio cuantificó el RGE mediante la monitorización del pH. Los métodos actuales de medición del reflujo consisten en la monitorización del pH y la técnica de impedancia intraluminal. Como la monitorización del pH sólo detecta el reflujo ácido (pH < 4), esta técnica puede infravalorar la incidencia de reflujo, comparada con la impedancia intraluminal, que es independiente del pH y, por ello, detecta cualquier bolo presente en el esófago²⁵. Sin embargo, incluso con la posible infravalora-

ción del RGE, no hay datos que indiquen un comportamiento distinto del reflujo no ácido. Además, los hallazgos de este estudio concuerdan con los de Meter et al⁵, quienes no encontraron relación temporal entre la apnea y el RGE, ácido o no, mediante la técnica de impedancia intraluminal múltiple en recién nacidos pretérmino.

No está claro si las posibles discrepancias en la medición del reflujo pueden aumentar según los intervalos de alimentación^{26,27}. Hegar et al²⁷ no encontraron diferencias en el índice de reflujo entre todos los datos del estudio y los restantes tras la exclusión de los períodos posprandiales o todos los períodos con pH gástrico > 4,0. Tras las tomas se neutraliza el ácido gástrico, lo que limita la posibilidad de detectar un reflujo por la monitorización del pH, aunque datos recientes indican que los estudios anteriores han sobrevalorado el efecto de la alimentación sobre la acidez gástrica²⁸. La postura corporal es otra variable que puede modificar el RGE²⁹ y no fue controlada en nuestro estudio. Se ha demostrado que las xantinas disminuyen la incidencia de apnea y aumentan la de RGE³⁰, aunque el tratamiento con xantinas careció de efecto sobre el índice de reflujo en estos recién nacidos. El escaso número de recién nacidos (n = 26) que recibían tratamiento con xantinas en el momento del estudio pudo ser la razón de ello. Incluso teniendo en cuenta los posibles factores de confusión, la monitorización del pH, el tratamiento con xantinas, los intervalos de alimentación y la postura corporal, la mediana del índice de reflujo es del 13%, valor comparable al de estudios anteriores realizados sobre recién nacidos pretérmino asintomáticos^{7,29}, con unos índices de reflujo entre el 13,8 y el 16%. Además, aunque estos factores de confusión pudieron modificar la incidencia de RGE, apnea, o ambos episodios, no deberían haber modificado la relación entre los 2 episodios.

En conclusión, no hemos podido demostrar una relación temporal global entre el reflujo esofágico ácido y la apnea en los recién nacidos pretérmino. Hemos constatado que, en las pocas ocasiones en que el RGE se produce al mismo tiempo que la apnea, éste carece de efecto sobre la duración de la apnea. Es posible que un pequeño subgrupo de recién nacidos responda favorablemente a las medicaciones antirreflujo. Sin embargo, estos datos indican que, en la población general de recién nacidos prematuros, el RGE no induce apnea, no prolonga su duración ni exacerba la disminución, relacionada con la apnea, de la frecuencia cardíaca y la SaO₂. Por tanto, no podemos apoyar el empleo generalizado y mantenido de las medicaciones antirreflujo en el tratamiento de la apnea de la prematuridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Herbst JJ, Minton SD, Book LS. Gastroesophageal reflux causing respiratory distress and apnea in newborn infants. *J Pediatr*. 1979;95:763-8.
- Leape LL, Holder TM, Franklin JD, Amoury RA, Ashcraft KW. Respiratory arrest in infants secondary to gastroesophageal reflux. *Pediatrics*. 1977;60:924-8.
- Spitzer AR, Boyle JT, Tuchman DN, Fox WW. Awake apnea associated with gastroesophageal reflux: a specific clinical syndrome. *J Pediatr*. 1984;104:200.
- Menon AP, Schefft GL, Thach BT. Apnea associated with regurgitation in infants. *J Pediatr*. 1985;106:625.

5. Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, Silny J, Poets C. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics*. 2002;109:8-11.
6. Barrington KJ, Tan K, Rich W. Apnea at discharge and gastroesophageal reflux in the preterm infant. *J Perinatol*. 2002;22:8-11.
7. De Ajuriaguerra M, Radvanyi-Bouvet MF, Huon C, Moriette G. Gastroesophageal reflux and apnea in prematurely born infants during wakefulness and sleep. *Am J Dis Child*. 1991;145:1132-6.
8. Paton JY, Macfadyen U, Williams A, Simpson H. Gastro-oesophageal reflux and apnoeic pauses during sleep in infancy-no direct relation. *Eur J Pediatr*. 1990;149:680-6.
9. Kimball AL, Carlton DP. Gastroesophageal reflux medication in the treatment of apnea in premature infants. *J Pediatr*. 2001;138:355-60.
10. Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E. The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr*. 2000;137:321-6.
11. Sackner MA, Watson H, Belsito AS, et al. Calibration of respiratory inductive plethysmograph during natural breathing. *J Appl Physiol*. 1989;66:410-20.
12. Lawson EE. Prolonged central respiratory inhibition following reflex-induced apnea. *J Appl Physiol*. 198;50:874-9.
13. Haxhiu-Poskurica B, Carlo WA, Miller MJ, Di Fiore JM, Haxhiu MA, Martin RJ. Maturation of respiratory reflex responses in the piglet. *J Appl Physiol*. 1991;70:608-16.
14. Abu-Shaweesh JM, Dreshaj IA, Martin RJ, Wirth KJ, Heinelt J, Haxhiu MA. Inhibition of NA(+)/H(+) exchanger type 3 reduces duration of apnea induced by laryngeal stimulation in piglets. *Pediatr Res*. 2002;52:459-64.
15. Walsh JK, Farrell MK, Keenan WJ, Lucas M, Kramer M. Gastroesophageal reflux in infants: relation to apnea. *J Pediatr*. 1981;99:197-201.
16. Thoppil CK, Belan MA, Cowen CP, Mathew OP. Behavioral arousal in newborn infants and its association with termination of apnea. *J Appl Physiol*. 1991;70:2479-84.
17. Barrington KJ, Finer N, Li D. PredischARGE respiratory recordings in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr*. 1996;129:934-40.
18. Di Fiore J, Arko MK, Miller MJ, et al. Cardiorespiratory events in preterm infants referred for apnea monitoring studies. *Pediatrics*. 2001;108:1304-8.
19. Watkin SL, Spencer SA, Pryce A, Southall SP. Temporal relationship between pauses in nasal airflow and desaturation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21:171-5.
20. Dransfield DA, Spitzer AR, Fox WW. Episodic airway obstruction in premature infants. *Am J Dis Child*. 1983;137:441-3.
21. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *J Pediatr*. 1992;121:943-50.
22. Weese-Mayer DE, Corwin MJ, Peucker MR, et al. Comparison of apnea identified by respiratory inductance plethysmography with that detected by end-tidal CO₂ or thermistor. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:471-80.
23. Brooks LJ, Di Fiore JM, Martin RJ, for the CHIME Study Group. Assessment of tidal volume over time in preterm infants using respiratory inductance plethysmography. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:429-433.
24. Mathew OP, Thoppil CK, Belan M. Motor activity and apnea in preterm infants. *Am Rev Respir Dis*. 1999;144:842-4.
25. Wenzl TG, Silny J, Schenke S, Peschgens, Heimann G, Skopnik H. Gastroesophageal reflux and respiratory phenomena in infants: status of the intraluminal impedance technique. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999;28:423-8.
26. Grant L, Cochran D. Can pH monitoring reliably detect gastroesophageal reflux in preterm infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85:155F-157F.
27. Hegar B, Vandemaele K, Arana A, Vandenplas Y. Oesophageal pH monitoring in infants: elimination of gastric buffering does not modify reflux index. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:902-5.
28. Omari TI, Davidson GP. Multipoint measurement of intragastric pH in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003;88: 517F-20.
29. Ewer AK, James ME, Tobin JM. Prone and left lateral positioning reduce gastro-oesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:201F-205F.
30. Newell SJ, Booth IW, Morgan ME, Durbin GM, McNeish AS. Gastroesophageal reflux in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1989;64:780-6.