

Efectos del reflujo y la esofagitis sobre el aclaramiento de volúmen y ácido en cerditos

Dres. Y. Vicente, M.C. Rocha, G. Hernandez-Peredo, M.J. Rodrigues-Matas y J. A. Tovar

Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario "La Paz", Madrid,
y Sección de Cirugía Pediátrica, Universidade de Sao Paulo-Ribeirao Preto, Brasil

Resumen

El objetivo de este estudio es evaluar en un modelo porcino la influencia de la esofagitis sobre la respuesta aclaradora provocada por la infusión intraesofágica de cantidades crecientes de líquidos neutros y ácidos.

Se emplearon 3 grupos de cerdos sedados sin intubación endotraqueal: grupo control (n=8), grupo reflujo (n=8), y grupo esofagitis (n=8); en los que se administró sucesivamente 1, 2 y 3 ml de suero salino y CIH 0,1 N. Una ph-metría simultánea permitió evaluar el aclaramiento de ácido. Se compararon entre grupos los tiempos de aclaramiento tras suero y ácido con pruebas no pareadas no paramétricas con un nivel de significancia fijado en $p < 0.05$.

El reflujo modificó sólo levemente la respuesta a diferentes volúmenes de líquido neutro mientras el aclaramiento ácido se alargó mucho en animales con esofagitis, particularmente hasta recobrar el ph esofágico basal. Estos cambios fueron dependientes del volumen usado para la provocación.

El esófago refluente con o sin esofagitis es capaz de aclarar varias cantidades de líquido neutro. La miotomía altera moderadamente la respuesta al ácido mientras que la esofagitis la daña gravemente alargando considerablemente el aclaramiento ácido. Nuestros resultados sugieren que los episodios largos de reflujo observados en los trazados ph-métricos de individuos con esofagitis pueden reflejar no solamente mal aclaramiento sino también abundantes cantidades de ácido.

Palabras clave: Esófago - Esofagitis - Reflujo - Aclaramiento - Cerdo

Summary

This study investigates, in piglets, the influence of reflux and esophagitis on the esophageal clearance induced by increasing amounts of neutral and acid fluids. Sedated and non intubated piglets were divided into 3 (n=8) groups: control, reflux, and esophagitis, and underwent esophageal pH-metry to allow assessment of esophageal clearance after successive injection of 1, 2 and 3 ml of saline and 0.1N HCl. Clearance times for saline and acid injection were compared among groups by unpaired non-parametric tests. The significance level was $p < 0.05$. The acid clearance time was prolonged, particularly until regaining resting pH, in animals with esophagitis. These changes were volume dependent. The miotomy slightly impaired acid response while the presence of esophagitis severely damaged esophageal acid clearance. Our results suggest that prolonged episodes of reflux in individuals with esophagitis might reflect both acid clearance dysfunction and large volumes of refluxate.

Index words: Esophagus – Esophagitis – Reflux – ph clearance – Piglets

Resumo

O objetivo deste estudo é avaliar, em um modelo porcino, a influência da esofagite sobre a resposta clareadora provocada pela infusão intra-esofagiana de quantidades crescentes de líquidos neutros e ácidos.

Utilizaram-se 3 grupos de porcos, sedados e sem intubação traqueal: grupo controle (n=8), e grupo esofagite

(n=8), nos quais foram administrados sucessivamente 1, 2 e 3 ml de solução salina e CIH 0,1 N, respectivamente. Uma pHmetria simultânea permitiu avaliar o clareamento de ácido. Compararam-se entre os grupos os tempos de clareamento de soro e ácido, com provas não pareadas e não paramétricas com um nível de significância fixado de $p < 0,05$.

O refluxo modificou só levemente a resposta a diferentes volumes de líquido neutro, enquanto o clareamento de ácido se alargou muito em animais com esofagite, particularmente até recuperar o pH esofágico basal. Estas alterações foram dependentes do volume utilizado.

O esôfago refluyente, com ou sem esofagite, é capaz de clarear várias quantidades de líquido neutro. A miotomia altera moderadamente a resposta ao ácido enquanto a esofagite a altera gravemente alargando consideravelmente o clareamento de ácido.

Nossos resultados sugerem que os episódios prolongados de refluxo, observados nos traçados da pHmetria de indivíduos com esofagite, podem refletir não somente mau clareamento, mas também quantidades abundantes de ácido.

Palavras chave: Esôfago – Esofagite – Refluxo – Clareamento - Porco

Introducción

El aclaramiento ácido del esófago de individuos normales tienen lugar en dos fases: la primera, en la que se elimina rápidamente el volumen, se efectúa mediante varias contracciones peristálticas mientras que la segunda, más lenta, consiste en la neutralización química por la saliva ayudada por varias degluciones y las consiguientes ondas peristálticas^{1,2}. Este mecanismo es clave en la defensa antirreflujo cuando falla la barrera presora del esfínter esofágico inferior³. Los pacientes con esofagitis por reflujo tienen una motilidad esofágica defectuosa y se ha discutido mucho si esto se debe a un trastorno motor primitivo que contribuye a la patogenia del reflujo o si es el resultado del daño de la pared esofágica debido a una prolongada exposición ácida, alcalina o mixta como consecuencia del mismo⁴⁻¹¹. La mayoría de los estudios sobre motilidad en pacientes con esofagitis se basan en métodos radiológicos^{12,13}, isotópicos¹⁴ o manométricos^{4,9,11,15,16} de evaluación del peristaltismo usando como controles voluntarios humanos sanos. Se han obtenido así numerosos datos en los que se apoya nuestra interpretación actual de este mecanismo de defensa contra el reflujo pero es conveniente no olvidar que dicha información es parcial porque no se obtuvo en las condiciones controladas necesarias para interpretar muchos de los hallazgos y que solamente se dan en el laboratorio experimental.

Se ha demostrado recientemente que la función motora del esófago de cerditos sanos es muy similar a la del niño y que la frecuencia, amplitud y duración de las ondas así como su carácter peristáltico es bastante similar tras la instilación intraesofágica de líquidos neutros y de ácido. También pudo verse que el aclaramiento ácido es en cierto modo dependiente del volumen presente en la luz y que los esfuerzos motores tendientes al aclaramiento se prolongan no sólo hasta la recuperación del pH que se usa como límite para definir la exposición ácida sino hasta que se vuelve al pH esofágico basal¹⁷.

El presente estudio aborda la función esofágica y el aclaramiento ácido con métodos similares en cerditos jóvenes tras la inducción de reflujo gastroesofágico por destrucción quirúrgica de la barrera antirreflujo y tras el desarrollo de esofagitis varias semanas más tarde. Nos propusimos en primer lugar evaluar si reflujo y esofagitis modificaban en alguna forma el aclaramiento por el esófago de volúmenes crecientes de líquido neutro administrados en su luz y, en segundo lugar, investigar si dichas condiciones deterioran la eficacia de los esfuerzos tendientes a aclarar volúmenes crecientes de ácido.

Material y método **Animal:**

Cerditos machos Large White (sus scrofa domestica) de 4 semanas de edad y 4 a 5 kg de peso perma-

recieron enjaulados en condiciones adecuadas de temperatura y humedad y recibieron biberones de leche cada 6 horas hasta las 6 semanas y granulado comercial para cerdo a partir de entonces.

Grupos:

Control (operación simulada): fueron estudiados ph-métricamente 24 horas después de una operación simulada.

Reflujo: Se investigaron 24 horas después de la inducción de reflujo gastroesofágico mediante miotomía extramucosa distal.

Reflujo + esofagitis: sufrieron la misma intervención pero fueron investigados solamente 8 semanas más tarde cuando la prolongada exposición ácida había producido esofagitis péptica. Tras los estudios phmétricos los animales fueron sacrificados y los esófagos fueron recuperados para su investigación histológica.

Anestesia y sedación:

Las operaciones se llevaron a cabo con los animales en ayunas bajo anestesia general (ketamina 30mg/kg + diazepam 1 mg/kg + buprenorfina 10 mg/kg + atropina 0,01 mg/kg) con intubación endotraqueal, ventilación mecánica con isofluorane al 20% y monitoreo adecuado (temperatura rectal, pulso-oximetría y ECG). Los estudios phmétricos se llevaron a cabo bajo sedación con preservación de la deglución espontánea mediante un protocolo conocido: inducción con máscara de isofluorane seguida de perfusión endovenosa de una mezcla de clorhidrato de ketamina (15mg/Kg/hora) y diazepam (0,5 mg/Kg/hora)¹⁸. Los animales permanecieron en posición de decúbito prono, respirando espontáneamente y adecuadamente monitorizados.

Operaciones:

Los animales del grupo control (sham) sufrieron una laparotomía media con disección de la región hiatal y del esófago infradiaphragmático sin otras manipulaciones. Los demás animales sufrieron además una miotomía extramucosa de la unión esofago-gástrica consistente en una incisión de 1,5 cm a lo largo de la cara anterior del esófago distal extendida hacia la cara anterior del estómago cerca de la curvatura menor a lo largo de otros 1,5 cm. La miotomía permitió en todos los casos el prolapso de la mucosa entre los bordes. Este procedimiento ha sido considerado capaz de producir reflujo en el cerdo joven^{19,20}. Se cerró el abdomen en 3 capas con suturas no reabsorbi-

bles y cada animal fue tratado con 50 mg/kg administrado por vía intramuscular de cefazolina.

Ph-metría esofágica:

Esta técnica ha sido previamente adaptada a este animal^{18,19}. Usamos una sonda de antimonio de 1,5 mm fijada a una sonda de manometría 3 cm por encima del orificio esfinteriano. Se conectó la sonda a un registrador ph-métrico (Synectics, Stockholm, Suecia) con electrodos cutáneos para cerrar el circuito. Las medidas de ph se evaluaron más tarde con el programa Esophagram (Synectics, Stockholm, Suecia).

Provocación con suero y ácido:

Tras registrar la presión y el ph basales durante algún tiempo para provocar motilidad aclaradora se inyectaron sucesivamente en la luz esofágica 1, 2 y 3 ml de suero salino y ClH 0,1N a través del orificio superior de la sonda manométrica mientras se registraba el ph intraluminal. El volumen máximo instilado corresponde aproximadamente a un tercio del volumen del llenado esofágico en un cerdo de esta edad. Se permitió la recuperación de las situaciones basales dejando un descanso de 10 a 15 minutos entre las provocaciones.

Estudios histológicos:

Tras completar los experimentos los cerdos fueron sacrificados y los esófagos fueron recuperados y fijados en formol tamponado al 10% durante 24 horas. Se cortaron entonces tiras longitudinales de la pared esofágica que se orientaron adecuadamente, se incluyeron en parafina, se cortaron con micrótopo y se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricómico de Mason. Se diagnosticó la presencia o ausencia de esofagitis basándose en la observación de a) papilomatosis (alargamiento papilar), b) acantosis (engrosamiento del epitelio esofágico), c) hiperplasia de células basales (basal de más del 15% del grosor total del epitelio), d) células escamosas balonadas, e) edema y dilatación vascular del epitelio superficial, f) infiltración inflamatoria submucosa y g) exocitosis (linfocitos intraepiteliales). La gravedad de la esofagitis se clasificó según estas lesiones estuvieran o no presentes en: ausente, leve (2 de ellas presentes), moderada (4 presentes) o grave (más de 4 y/o ulceración presentes)¹⁹.

Variabes:

Las variables se midieron durante periodos de tiempo contados desde el momento de la instilación

de líquido hasta 4 puntos: 1 minuto, 5 minutos (usados para las provocaciones con suero salino de pH neutro) y hasta que se recuperó pH 4 y el pH basal del esófago (usados para las provocaciones con ácido). Los dos momentos de corte usados en la primera parte del estudio se eligieron arbitrariamente porque el pH neutro del líquido usado no permitía el estudio pH-métrico del aclaramiento y porque aproximadamente a lo largo del primer minuto se produce el rápido aclaramiento inicial de volumen y en los siguientes 5 minutos se lleva a cabo gran parte de la segunda fase (más lenta) del mismo. Los otros puntos de corte determinados por niveles de pH se usaron solamente en los experimentos con inyección de ácido por razones obvias. También medimos en esta parte de los experimentos las variables siguientes: 1. Tiempo de recuperación del pH 4 (en segundos), 2. Tiempo de recuperación del pH basal (en segundos) y 3. Tiempo entre pH 4 y pH basal tras cada inyección de ácido (en segundos).

Análisis estadístico:

Los resultados numéricos se describieron como medianas \pm rangos intercuartílicos. Para la representación gráfica usamos cajas con medianas y percentiles 10, 25, 50 y 90. Se compararon los resultados entre grupos mediante pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis para 3 grupos y para comparaciones intra-grupo se usó la prueba no paramétrica de Friedman, medidas repetidas. En ambos casos los "post-hocs"

correspondientes se calcularon por comparación pareada. Se consideraron significativos errores alfa de más del 5% ($p < 0.05$).

Consideraciones éticas:

Esta investigación se realizó respetando las normas de la Comunidad Europea para experimentación animal y contó con la aprobación de la Comisión de Investigación del centro.

Resultados

Todos los animales sobrevivieron en los grupos control y reflujo pero 2 del grupo reflujo+esofagitis murieron por aspiración masiva 4 y 6 semanas tras la miotomía dejando para la evaluación final 8, 8 y 6 animales en cada grupo respectivamente.

Estudios histológicos:

El esófago de todos los animales en los grupos control y reflujo era normal en el momento del sacrificio, mientras que en el grupo reflujo+esofagitis 4 tenían lesiones de esofagitis grave y 2 esofagitis moderada en el tercio inferior del esófago.

Aclaramiento de diferentes volúmenes de ácido:

La línea base de pH se mantuvo constante en los tres grupos y la inyección de los tres volúmenes de ácido causó caídas inmediatas del pH en los tres (datos no mostrados).

La Figura 1 muestra que el tiempo de aclaramien-

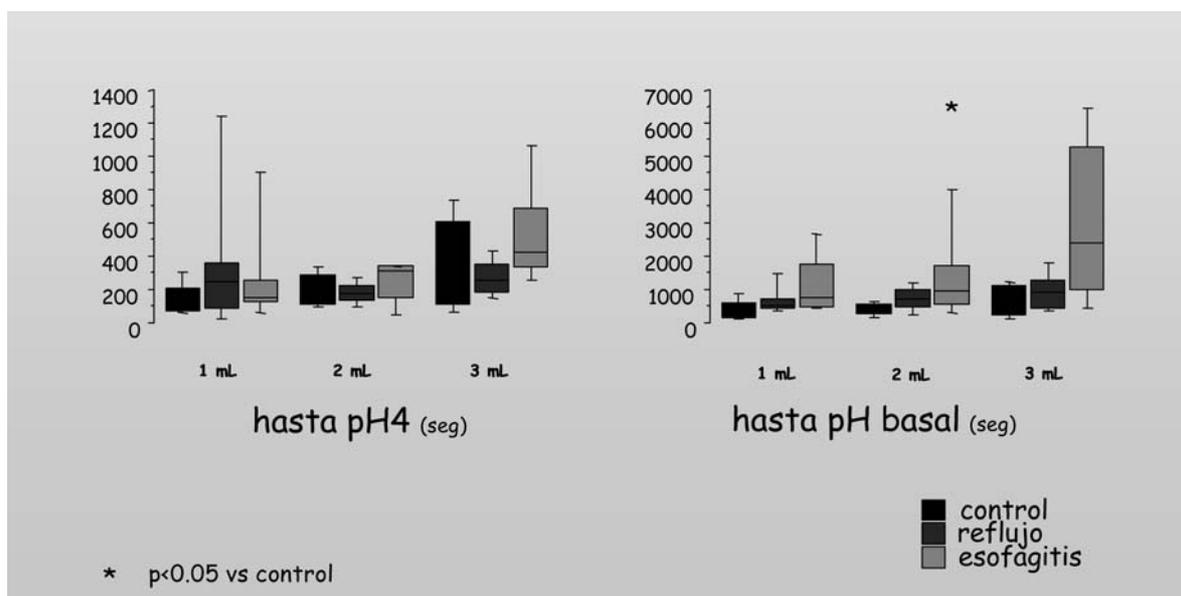


Fig. 1: Tiempo de aclaramiento hasta llegar a pH 4 inyección de ácido.

to hasta la recuperación de pH 4 no fue sustancialmente distinta en los 3 grupos tras instilación de los 3 volúmenes de ácido probados aunque hubo una tendencia a prolongarse en presencia de reflujo y mucho más cuando éste se acompañaba de esofagitis.

En lo que se refiere al tiempo necesario para recuperar el pH basal, las diferencias entre los tres grupos se ampliaron y apareció una tendencia muy neta a prolongarse el tiempo en los animales refluyentes sin y con esofagitis. Sin embargo, probablemente debido al número limitado de animales y a la dispersión de los valores esto fue solamente significativo para la provocación con 2 ml. Si consideramos solamente el período de tiempo de aclaramiento comprendido entre pH 4 y pH basal (Figura 2), puede verse que las diferencias entre grupos residen preferentemente en esta fase del aclaramiento ya que para los tres volúmenes de ácido usado en la provocación el tiempo de aclaramiento se alargó significativamente en el grupo con esofagitis en comparación con los controles con tiempos (medianas) varias veces superiores. No se apreció influencia del volumen de provocación al comparar cada una de las variables dentro de cada grupo.

Discusión

Se ha demostrado mediante estudios radiológicos^{21,22}, isotópicos²³ y manométricos^{4,9,11,16,24}

que los pacientes con esofagitis tienen una actividad peristáltica deficiente consistente en una proporción disminuída de ondas primarias que además son débi-

les^{4,15,25} tránsito enlentecido de una comida semisólida marcada con isótopos⁵ y aclaramiento ácido prolongado¹³.

La introducción de técnicas de manometría ambulatoria combinada con phmetría de 24 horas que permiten un análisis prolongado de la actividad en diversas condiciones de la vida diaria ha confirmado los datos obtenidos con la manometría estacionaria aportando nuevas e interesantes informaciones. La mayoría de los estudios coinciden en que en individuos con reflujo las ondas motoras son menos amplias y la proporción de ondas peristálticas menor^{8,26} lo que prolonga el aclaramiento ácido^{27,28}. Estos cambios motores parecen ser hasta cierto punto proporcionales a la gravedad de la esofagitis^{4,9}. Los mismos cambios motores, es decir, disminución del carácter peristáltico de las ondas y menor amplitud de las mismas^{6,29-31}, han sido descritos en niños con esofagitis³². La persistencia de la dismotilidad tras el tratamiento exitoso médico o quirúrgico de la esofagitis sugiere que ésta podría ser primaria y constituir un componente de la enfermedad por reflujo gastroesofágico^{7,11,31,33-37} pero, por otra parte, hay estudios discordantes con esta interpretación que sostienen que la disfunción motora es consecutiva al daño inducido en la pared del esófago por el contacto prolongado con el líquido refluído^{38,39}. Sin embargo, la mayoría de estas investigaciones han sido llevadas a cabo en individuos de edades variadas, con reflujo de gravedad variable y con esofagitis de grado igualmente variable usando voluntarios como controles. Por razones obvias, el volumen de líquido implicado en cada episodio de reflujo en estos individuos es totalmente desconocido haciendo muy especulativa la interpretación de la posible influencia de la duración, naturaleza y organización de los fenómenos motores en el proceso de aclaramiento. La investigación en animales de experimentación, por el contrario, permite controlar la mayoría de las variables y es probablemente el mejor modo de investigar adecuadamente estos aspectos. Se han realizado algunos estudios sobre esofagitis experimental en ratones⁴⁰, ratas⁴¹⁻⁴⁶, conejos⁴⁷⁻⁵⁰, gatos⁵¹⁻⁵⁵, hurones⁵⁶, zarigüeyas⁵⁷⁻⁶⁰, perros⁶¹⁻⁶⁵ o cerdos^{19,20,66-68} pero solamente unos pocos han abordado el problema de la motilidad en estas condiciones^{17-20,53,59,69}.

La originalidad de nuestro estudio consiste precisa-

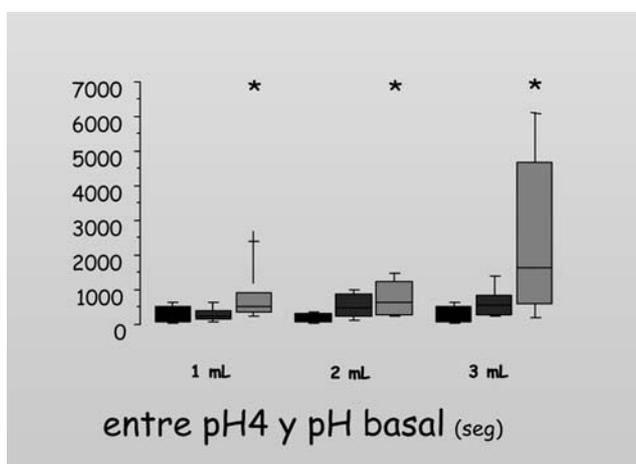


Fig. 2: Tiempo de aclaramiento entre pH 4 y pH basal tras inyección de ácido

mente en la demostración en un animal adecuado de la naturaleza de los trastornos motores que producen aclaramiento anormal tras provocaciones de volumen y de ácido. El cerdo joven es un buen modelo experimental para investigar determinados aspectos de la función gastroesofágica en niños debido a su parecido sorprendente con ellos desde el punto de vista de la anatomía, la función esfinteriana y la motilidad del cuerpo esofágico¹⁸. La barrera antirreflujo es casi idéntica en ambas especies así como la amplitud, duración, frecuencia y organización peristáltica de las ondas.

También ha sido demostrado que la miotomía extramucosa semejante a la usada en el presente estudio es capaz de inducir una inactivación total del componente esfinteriano de la barrera antirreflujo y de producir reflujo ya que examinando los esófagos varios meses después de tal manipulación aparece regularmente esofagitis péptica grave^{19,20}.

El aclaramiento ácido fue largo en los cerditos del grupo control pero hay que considerar que el decúbito y el sueño alargan el aclaramiento en humanos^{70,71}, y esto es aplicable a las condiciones de nuestro experimento. En los cerditos con reflujo el aclaramiento ácido tendió a alargarse pero sin llegar a diferenciarse significativamente del grupo control. En los animales con reflujo y esofagitis la capacidad aclaradora estaba gravemente afectada de forma volumen dependiente. El tiempo necesario para recuperar el pH 4 tras 3 ml de ácido fue de 6 a 7 minutos (mediana) y el necesario para llegar al pH basal del esófago fue de casi 40 minutos (mediana) o sea más de 6 veces lo normal tras el mismo volumen de ácido. Estos datos prueban que la capacidad de reacción del esófago a la provocación ácida, que estaba bien preservada en el esófago intacto, se hizo levemente insuficiente al inactivar la barrera antirreflujo y se afectó gravemente cuando el reflujo prolongado había producido esofagitis. Esta interpretación es concordante con la demostración previa de que los niños con reflujo gastroesofágico y mala respuesta al tratamiento médico tienen mala respuesta peristáltica cuando se provoca al esófago mediante perfusión de ácido^{72,73}.

Cambios locales en la pared inflamada que afectan a la coordinación nerviosa, a mediadores neuromusculares o a la estructura y función de las fibras musculares deben debilitar la respuesta normal a la disten-

sión endoluminal y/o a la deglución. Varios experimentos "in vitro" explican en parte esta actividad anormal del esófago inflamado que conduce a estos cambios. Anillos musculares de zarigüeyas con esofagitis mostraban menor amplitud contráctil y mayor duración de las ondas tras estimulación eléctrica⁵⁹ mientras que la estimulación química con varios agentes de tiras de músculo del esfínter inferior de hurones con esofagitis aumentó la sensibilidad de las vías inhibitorias activadas por capsaicina⁵⁶. La esofagitis experimental en gatos daña los mecanismos de liberación de calcio de los depósitos intracelulares en el músculo del esfínter inferior⁷⁴⁻⁷⁶. Los peroxinitritos, metabolitos del óxido nítrico, que es un mediador conocido de la relajación esofágica, están aumentados en el músculo inflamado del esófago de zarigüeyas lo que sugiere que algo pueden tener que ver con la dismotilidad en esta condición

Patológica⁷⁷. La muy verosímil suposición de que el óxido nítrico (NO) está implicado en la dismotilidad causada por esofagitis está adicionalmente respaldada por observaciones de aumento de sintasa de NO, contenido de guanidin-monofosfato cíclico, NADPH-diaforasa y velocidad máxima de captación de l-arginina en anillos musculares de esfínter esofágico inferior de gatos sometidos a perfusión ácida esofágica⁷⁸. Finalmente, de nuestro estudio se deriva una importante implicación diagnóstica, si la esofagitis enlentece sustancialmente el aclaramiento ácido de manera volumen dependiente, los métodos estándar de lectura de las curvas de pH-metría son inexactos y no son capaces de detectar gran parte de la exposición ácida potencialmente dañina. Estos métodos aceptan que un umbral de pH de 4 ó 5 marca el fin de cada episodio de reflujo pero como según hemos demostrado los esfuerzos aclaradores persisten hasta que se llega a recuperar el pH basal, dichos métodos ignoran, particularmente en individuos con esofagitis, largos períodos de aclaramiento activo destinados a eliminar el ácido restante. Es muy probable que deban desarrollarse nuevos métodos de evaluación de las curvas.

Bibliografía

1. Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR, et al: Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology* 85: 607-612, 1983

2. Helm JF: Esophageal acid clearance. *J Clin Gastroenterol* 8 (Suppl) (1): 5-11, 1986
3. Kahrilas PJ: Esophageal motor activity and acid clearance. *Gastroenterol Clin North Am*, 19: 537-550, 1990
4. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al: Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 91: 897-904, 1986
5. Eriksen CA, Sadek SA, Cranford C, et al: Reflux oesophagitis and oesophageal transit: evidence for a primary oesophageal motor disorder. *Gut* 29: 448-452, 1988
6. Mahony MJ, Migliavacca M, Spitz L, et al: Motor disorders of the oesophagus in gastroesophageal reflux. *Arch Dis Child* 63: 1333-1338, 1988
7. Singh P, Adamopoulos A, Taylor RH, et al: Oesophageal motor function before and after healing of oesophagitis. *Gut* 33: 1590-1596, 1992
8. Timmer R, Breumelhof R, Nadorp JH, et al: Oesophageal motility and gastroesophageal reflux before and after healing of reflux oesophagitis. A study using 24 hour ambulatory ph and pressure monitoring. *Gut* 35: 1519-1522, 1994
9. Rakic S, Stein HJ, DeMeester TR, et al: Role of esophageal body function in gastroesophageal reflux disease: implications for surgical management. *J Am Coll Surg*, 185: 380-387, 1997
10. Fouad YM, Katz PO, Hatlebakk JG, et al: Ineffective esophageal motility: the most common motility abnormality in patients with GERD-associated respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 94: 1464-1467, 1999
11. Ho SC, Chang CS, Wu CY, et al: Ineffective esophageal motility is a primary motility disorder in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 47: 652-656, 2002
12. Sloan S, Kahrilas PJ: Impairment of esophageal emptying with hiatal hernia. *Gastroenterology* 100: 596-605, 1991
13. Lin S, Ke M, Xu J, et al: Impaired esophageal emptying in reflux disease. *Am J Gastroenterol* 89: 1003-1006, 1994
14. Shay SS, Egli D, Johnson LF: Simultaneous esophageal ph monitoring and scintigraphy during the postprandial period in patients with severe reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 36: 558-564, 1991
15. Triadafilopoulos G, Castillo T: Nonpropulsive esophageal contractions and gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 86: 153-159, 1991
16. Williams D, Thompson DG, Marples M, et al: Identification of an abnormal esophageal clearance response to intraluminal distention in patients with esophagitis. *Gastroenterology* 103: 943-953, 1992
17. Vicente Y, da Rocha C, Hernandez-Peredo G, et al: Esophageal Acid clearance: more volume-dependent than motility-dependent in healthy piglets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 35: 173-179, 2002
18. Vicente Y, Da Rocha C, Yu J, et al: Architecture and function of the gastroesophageal barrier in the piglet. *Dig Dis Sci* 46: 1899-1908, 2001
19. Vicente Y, Rocha C, Yu J, et al: Individual inactivation of the sphincteric component of the gastroesophageal barrier causes reflux esophagitis in piglets. *J Pediatr Surg* 37: 40-46, 2002
20. Schopf BW, Blair G, Dong S, et al: A porcine model of gastroesophageal reflux. *J Invest Surg* 10: 105-114, 1997
21. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ: Effect of peristaltic dysfunction on esophageal volume clearance. *Gastroenterology* 94: 73-80, 1988
22. Chen MY, Gelfand DW, Ott DJ: Reflux evaluation: correlation between ph results, esophagitis, esophageal dysmotility, patient age, and esophageal caliber. *Dis Esophagus* 12: 303-305, 1999
23. Roland J, Peters O, Piepsz A, et al: Evaluation of oesophageal transit in patients with minor peptic oesophagitis. *Nucl Med Commun* 10: 161-165, 1989
24. Csendes A, Maluenda F, Burdiles P, et al: Prospective study of esophageal motor abnormalities in patients with gastroesophageal disease reflux according to the severity of endoscopic esophagitis. *Hepatogastroenterology* 43: 394-399, 1996
25. Ho KY, Kang JY: Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western hemisphere. *Am J Gastroenterol* 94: 1186-1191, 1999
26. Kasapidis P, Xynos E, Mantides A, et al: Differences in Manometry and 24-hour ambulatory ph-metry between patients with and without endoscopic or histological esophagitis in gastroesophageal reflux disease. *Amer J Gastroenterol* 88: 1893-1899, 1993
27. Anggiansah A, Taylor G, Bright N, et al: Primary peristalsis is the major acid clearance mechanism in reflux patients. *Gut* 35: 1536-1542, 1994
28. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, et al: Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci* 42: 1859-1865, 1997
29. Hillemeier AC, Grill BB, McCallum R, et al: Esophageal and gastric motor abnormalities in gastroesophageal reflux during infancy. *Gastroenterology*, 84: 741-746, 1983
30. Cucchiara S, Staiano A, Di Lorenzo C, et al: Esophageal motor abnormalities in children with gastroesophageal reflux and peptic esophagitis. *J Pediatr*, 108: 907-910, 1986

31. Arana J, Tovar JA, Garay J: Abnormal preoperative and postoperative esophageal peristalsis in gastroesophageal reflux. *J Pediatr Surg* 21: 711-714, 1986
32. Berezin S, Newman LJ, Schwarz SM, et al: Gastroesophageal reflux associated with nemaline myopathy of infancy. *Pediatrics* 81: 111-115, 1988
33. Inauen W, Emde C, Weber B, et al: Effects of ranitidine and cisapride on acid reflux and oesophageal motility in patients with reflux oesophagitis: a 24 hour ambulatory combined ph and manometry study. *Gut* 34: 1025-1031, 1993
34. Breumelhof R, Timmer R, Nadorp JH, et al: Effects of Nissen fundoplication on gastroesophageal reflux and oesophageal motor function. *Scand J Gastroenterol* 30: 201-204, 1995
35. Cucchiara S, Minella R, Campanozzi A, et al: Effects of omeprazole on mechanisms of gastroesophageal reflux in childhood. *Dig Dis Sci* 42: 293-299, 1997
36. McDougall NI, Mooney RB, Ferguson WR, et al: The effect of healing oesophagitis on oesophageal motor function as determined by oesophageal scintigraphy and ambulatory oesophageal motility/ph monitoring. *Aliment Pharmacol Ther* 12: 899-907, 1998
37. Godoy J, Tovar JA, Vicente Y, et al: Esophageal motor dysfunction persists in children after surgical cure of reflux: an ambulatory manometric study. *J Pediatr Surg*, 36: 1405-1411, 2001
38. Moses FM: Reversible aperistalsis as a complication of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 82: 272-275, 1987
39. Timmer R, Breumelhof R, Nadorp JHSM, et al: Oesophageal motor response to reflux is not impaired in reflux oesophagitis. *Gut* 34: 317-320, 1993
40. Xu X, LoCicero J III, Macri E, et al: Barrett's esophagus and associated adenocarcinoma in a mouse surgical model. *J Surg Res* 88: 120-124, 2000
41. Seto Y, Kobori O: Role of reflux oesophagitis and acid in the development of columnar epithelium in the rat oesophagus. *Br J Surg* 80: 467-470, 1993
42. Pera M, Grande L, Gelabert M, et al: Epithelial cell hyperproliferation after biliopancreatic reflux into the esophagus of rats. *Ann Thorac Surg* 65: 779-786, 1998
43. Montedonico S, Diez-Pardo JA, Tovar JA: Gastroesophageal reflux after combined lower esophageal sphincter and diaphragmatic crural sling inactivation in the rat. *Dig Dis Sci* 44: 2283-2289, 1999
44. Pera M, Brito MJ, Poulson R, et al: Duodenal-content reflux esophagitis induces the development of glandular metaplasia and adenosquamous carcinoma in rats. *Carcinogenesis* 21: 1587-1591, 2000
45. Estevas-Costa J, Morales L, Parri FJ, et al: Antireflux role of free muscle transplantation. Experimental study in a reflux esophagitis rat model. *Eur J Pediatr Surg* 11: 295-299, 2001
46. Hamada H, Haruma K, Mihara M, et al: Protective effect of ammonia against reflux esophagitis in rats. *Dig Dis Sci* 46: 976-980, 2001
47. Salo JA, Kivilaakso E: Role of bile salts and trypsin in the pathogenesis of experimental alkaline esophagitis. *Surgery* 93: 525-532, 1983
48. Schweitzer EJ, Bass BL, Johnson LF, et al: Sucralfate prevents experimental peptic esophagitis in rabbits. *Gastroenterology* 88: 611-619, 1985
49. Johnson LF, Harmon JW: Experimental esophagitis in a rabbit model. Clinical relevance. *J Clin Gastroenterol* 8: 26-44, 1986
50. Stein BE, Schwartzman ML, Carroll MA, et al: Role of arachidonic acid metabolites in acidpepsin injury to rabbit esophagus. *Gastroenterology* 97: 278-283, 1989
51. Eastwood GL, Castell DO, Higgs RH: Experimental esophagitis in cats impairs lower esophageal sphincter pressure. *Gastroenterology* 69: 146-153, 1975
52. Higgs RH, Castell DO, Eastwood GL: Studies on the mechanism of esophagitis-induced lower esophageal sphincter hypotension in cats. *Gastroenterology* 71: 51-56, 1976
53. Liebermann-Meffert D, Klaus D, Vosmeer S, et al: Effect of intraesophageal bile and acid (HCl) perfusion on the action of the lower esophageal sphincter. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 92: 237-241, 1984
54. McLean TR, Bombeck CT, Nyhus LM: Preservation of lower esophageal sphincter asymmetry after acid-induced abolition of the high pressure zone. *Am Surg* 52: 418-422, 1986
55. Pursnani KG, Mohiuddin MA, Geisinger KR, et al: Experimental study of acid burden and acute oesophagitis. *Br J Surg* 85: 677-680, 1998
56. Smid SD, Page AJ, O'Donnell T, et al: Oesophagitis-induced changes in capsaicin-sensitive tachykinergic pathways in the ferret lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil* 10: 403-411, 1998
57. De Carle DJ: Experimental gastroesophageal reflux in the Australian brushtailed possum. *Gastroenterology* 69: 625-629, 1975
58. Northway MG, Libshitz HI, Osborne BM, et al: Radiation esophagitis in the opossum: radioprotection with indomethacin. *Gastroenterology* 78: 883-892, 1980
59. Shirazi S, Schulze-Delrieu K, Custer-Hagen T, et al: Motility changes in opossum esophagus from experimental esophagitis. *Dig Dis Sci* 34: 1668-1676, 1989

60. White RJ, Morris GP, Moyes CD, et al: Analysis of mucosal stress response in acid-induced esophagitis in opossum. *Dig Dis Sci* 47: 1873-1885, 2002
61. Henderson RD, Mugashe F, Jeejeebhoy KN, et al: The role of bile and acid in the production of esophagitis and the motor defect of esophagitis. *Ann Thorac Surg* 14: 465-473, 1972
62. Henderson RD, Mugashe F, Jeejeebhoy KN, et al: The motor defect of esophagitis. *Can J Surg* 17: 112-116, 1974
63. Laitinen S, Mokka RE, Jokinen K, et al: Chronic intragastric bile contamination and lower esophageal sphincter competence. An experimental study in dogs. *Acta Chir Scand* 144: 99-102, 1978
64. De Backer A, Haentjens P, Willems G: Hydrochloric acid. A trigger of cell proliferation in the esophagus of dogs. *Dig Dis Sci* 30: 884-890, 1985
65. Evander A, Little AG, Riddell RH, et al: Composition of the refluxed material determines the degree of reflux esophagitis in the dog. *Gastroenterology* 93: 280-286, 1987
66. Clemente G, Manni R, Vecchio FM, et al: The importance of gastric emptying in reflux esophagitis: an experimental research on pigs. *J Surg Res* 42: 227-231, 1987
67. Clemente G, Manni R, Vecchio FM, et al: Effect of different fractions of alkaline reflux on the gastric stump and the esophagus: an experimental research on pigs. *J Surg Res* 48: 121-126, 1990
68. Heij HA, Seldenrijk CA, Vos A: Anterior gastropexy prevents gastrostomy induced gastroesophageal reflux: an experimental study in piglets. *J Pediatr Surg* 26: 557-559, 1991
69. Northway MG, Libshitz HI, West JJ, et al: The opossum as an animal model for studying radiation esophagitis. *Radiology* 131: 731-735, 1979
70. Orr WC, Robinson MG, Johnson LF: Acid clearance during sleep in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 26: 423-427, 1981
71. Shaker R, Dodds WJ, Helm JF, et al: Regional esophageal distribution and clearance of refluxed gastric acid. *Gastroenterology* 101: 355-359, 1991
72. Arana J, Tovar JA: Motor efficiency of the refluxing esophagus in basal conditions and after acid challenge. *J Pediatr Surg* 24: 1049-1054, 1989
73. Ganatra JV, Medow MS, Berezin S, et al: Esophageal dysmotility elicited by acid perfusion in children with esophagitis. *Am J Gastroenterol*, 90: 1080-1083, 1995
74. Biancani P, Billett G, Hillemeier C, et al: Acute experimental esophagitis impairs signal transduction in cat lower esophageal sphincter circular muscle. *Gastroenterology* 103: 1199-1206, 1992
75. Biancani P, Sohn UD, Rich HG, et al: Signal transduction pathways in esophageal and lower esophageal sphincter circular muscle. *Am J Med* 103: 235-285, 1997
76. Rich H, Sohn UD, Behar J, et al: Experimental esophagitis affects intracellular calcium stores in the cat lower esophageal sphincter. *Am J Physiol* 272: 1523-1529, 1997
77. Uc A, Murray JA, Kooy N, et al: Effect of peroxyntirite on motor function of the opossum esophagus. *Dig Dis Sci* 46: 30-37, 2001
78. Liu B, Liu X, Tang C, et al: Esophageal dysmotility and the change of synthesis of nitric oxide in a feline esophagitis model. *Dis Esophagus*, 15: 193-198, 2002

Trabajo presentado en el 5º Congreso CIPESUR. Noviembre de 2003. Florianópolis, Brasil.

Dr. Y Vicente
Departamento de Cirugía Pediátrica
Hospital Universitario "La Paz"
Madrid, España