

Artículo original

¿Son los modelos animales adecuados para indagar la causa de la enfermedad por reflujo gastroesofágico?

Dr. José Arturo Ortega-Salgado,* Dr. Fernando Villegas Álvarez,** Anabel Sofía de la Garza Rodea***

Resumen

Una de las patologías más controvertidas en pediatría es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Desde 1954 se ha intentado hacer un modelo que reproduzca la enfermedad y los resultados han sido controvertidos. El objetivo de este estudio fue evaluar cuatro técnicas previamente descritas para reproducir la ERGE y señalar a través de un análisis crítico de la literatura las fortalezas y debilidades de los modelos animales utilizados para reproducirla. Se formaron cuatro grupos de tres perros cada uno en los que se creó una zona de baja presión a nivel de la unión cardioesofágica. La disminución de la presión en la unión esofagagástrica no causó esofagitis ni evidencia radiológica de reflujo gastroesofágico. Las alteraciones de la motilidad que provocan ERGE parecen obedecer a factores constitucionales, en donde la existencia de una zona de hipotensión en la unión gastroesofágica no es el único factor desencadenante.

Palabras clave: Enfermedad por reflujo gastroesofágico, modelos experimentales, funduplicaturas antireflujo, unión cardioesofágica.

Introducción

Una de las estrategias más favorecidas por las técnicas de cirugía experimental es crear modelos en animales para probar hipótesis y aumentar el conocimiento científico en el tratamiento de algunas enfermedades.¹ Esto no siempre es posible. Existen modelos muy valiosos cuando se trata de

Abstract

Gastroesophageal reflux disease (GERD) remains one of the most debated issues in pediatric care. Experimental models to reproduce the disease have been attempted since 1954 with controversial results. This study was done to evaluate four previously known techniques seemingly replicating gastroesophageal reflux (GER). Four groups of three mongrel dogs were operated to produce a low pressure zone at the cardioesophageal junction. Lowering the pressure at the junction was not associated with esophagitis nor to radiological evidence of GERD. Motility changes leading to GERD seem to be caused by constitutional factors wherein the presence of a low tension zone in gastroesophageal junction is not the only unchaining factor. The study shows that experimental surgical procedures to create GERD have not been successful to develop a reliable experimental model.

Key words: Gastroesophageal reflux disease, experimental models, anti-reflux funduplication, cardioesophageal junction.

enfermedades ambientales o externas; por el contrario, para enfermedades clasificadas como constitucionales o internas, habitualmente no se logra reproducir la condición morbosa que se presenta en el humano; por esta razón el "avance" en el conocimiento no siempre corresponde a la realidad.^{2,3} Por tanto, desarrollar un modelo experimental confiable para el estudio de una enfermedad de los seres humanos, requiere reproducir las modificaciones fisiopatológicas responsables de dicha enfermedad.

Existen varias enfermedades, las menos frecuentes, que son compartidas por diferentes especies. Los modelos animales relacionados con las enfermedades de las que se ocupan los cirujanos pediatras y los subespecialistas,⁴ por lo general no se han logrado reproducir ya que la mayoría son de origen constitucional o interno.

Por su definición,⁵ diagnóstico y tratamiento, una de las enfermedades más controvertidas en pediatría y en medicina general, es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Hay niños con hernia hiatal y ERGE; sin embargo,

* Profesor e investigador del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina UNAM.

Investigador de los Institutos Nacionales de Salud. Instituto Nacional de Pediatría.

** Jefe del Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina UNAM y Laboratorio de Cirugía Experimental. Instituto Nacional de Pediatría.

*** Asistente de investigación quirúrgica. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina UNAM.

Correspondencia: Dr. José Arturo Ortega-Salgado. River Plate 21, col. Arboledas del Sur, Tlalpan. C.P. 14376. México D. F. E-mail jhm5705@prodigy.net.mx

Recibido: octubre, 2003. Aceptado: diciembre, 2003.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

hay pacientes sin hernia hiatal que sufren ERGE. Una de las teorías más difundidas que han intentado conocer la causa de esta enfermedad en ausencia de hernia, es que se trata de falta de competencia del cardias gástrico, que causa disminución de la presión del esfínter esofágico inferior.⁶ En base a estos conceptos se han diseñado diferentes modelos experimentales, pero no han logrado demostrar en forma concluyente la teoría. El objetivo de este estudio fue reproducir varias técnicas quirúrgicas previamente publicadas⁷⁻⁹ y hacer un análisis crítico de sus resultados.

Material y métodos

Se operaron 12 perros criollos, entre 15 y 20 kg de peso, del bioterio del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la UNAM. Se integraron cuatro grupos de tres animales cada uno. Bajo anestesia general intravenosa con pentobarbital 25 mg/kg y xilacina 2.3 mg/kg I.M., se realizaron los siguientes procedimientos quirúrgicos:

1) Miectomía circular de esófago (360°) de 3 cm de longitud a nivel de la unión esofagogástrica; 2) miectomía circular de esófago (180°) de 3 cm de longitud a nivel de la unión esofagogástrica; 3) miotomía longitudinal a nivel de la unión esofagogastrica 3 cm por arriba y por debajo de ésta; 4) escisión del pilar izquierdo del hiato esofágico y hernia del fundus gástrico. Una vez concluidas las operaciones los animales fueron puestos en jaulas independientes. Se reanudó su alimentación 12 horas después de las intervenciones.

En todos los grupos se realizó una serie esofagogastroduodenal al final de la cuarta semana postoperatoria y

manometría prequirúrgica y posquirúrgica (figura 1), por medio de un catéter con balón distal conectado a un transductor de presión externo y se registraron las presiones en un fisiógrafo NARCO BIO-SYSTEMS INC®, Houston, Tex. La presión del esfínter esofágico inferior (EEI) fue determinada con referencia a la presión intragástrica, que para fines de este estudio se consideró cero. Al final del estudio los animales fueron sacrificados con sobredosis de anestesia. Se hicieron representaciones tabulares de los datos y se expresaron en promedio \pm una desviación estándar. Los registros antes y después de los procedimientos se analizaron mediante la T de Student. Una $P \leq 0.05$ se consideró significativa.

Resultados

La presión prequirúrgica del esfínter esofágico promedio fue de 22.5 ± 2.1 mmHg. Al séptimo día se registraron las presiones a nivel del área operada y se encontró una zona de baja presión en todos los casos, cuyo promedio fue de 5.2 ± 1.2 mmHg, $p < 0.01$ (Cuadro 1). En ninguno de los grupos se presentó reflujo gastroesofágico ni se pudo documentar por serie esofagogastroduodenal reflujo espontáneo después de cuatro semanas de seguimiento. No hubo evidencia de esofagitis.

Discusión

Giuseffi y cols. en 1954 dieron a conocer un modelo experimental para provocar esofagitis por reflujo. Utilizaron cuatro grupos de diez perros cada uno. A través de toracotomía izquierda, se realizaron disección y escisión del ligamento

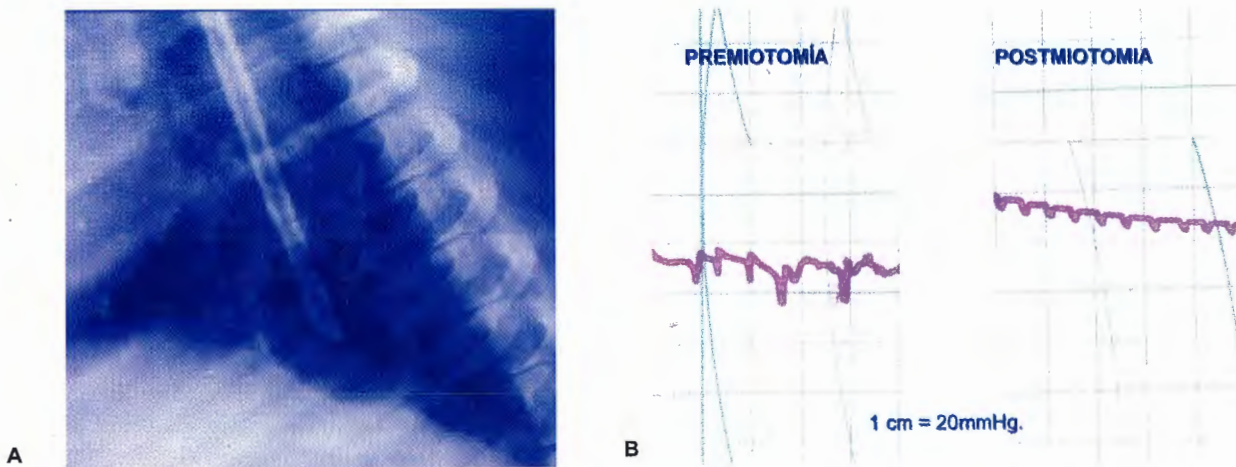


Figura 1. A. Serie esofagogastroduodenal. B. Manometría pre y posquirúrgica.

Cuadro 1. Registros de presión prequirúrgicos y postquirúrgicos

<i>Tipo de cirugía.</i>	<i>Presión prequirúrgica. (mmHg)</i>	<i>Presión postquirúrgica. (mmHg)</i>
Miectomía circular de esófago (360°)	21	5
Miectomía circular de esófago (360°)	26	7
Miectomía circular de esófago (360°)	20	4
Miectomía circular de esófago (180°)	21	6
Miectomía circular de esófago (180°)	21	3
Miectomía circular de esófago (180°)	23	5
Miotomía longitudinal	24	4
Miotomía longitudinal	26	7
Miotomía longitudinal	20	5
Escisión pilar y hernia hiatal	21	6
Escisión pilar y hernia hiatal	23	6
Escisión pilar y hernia hiatal	24	6
	X = 22.5 ± 2.1	X = 5.2 ± 1.1

P < 0.01

frenoesofágico en el grupo 1; en el grupo 2 se realizó escisión del pilar izquierdo; en el grupo 3, del pilar derecho; en el grupo 4 escisión de ambos. El diagnóstico de esofagitis se evaluó endoscópicamente y sólo se presentó en el grupo 2 en nueve de diez casos, y en cinco de éstos, se produjo adicionalmente disfagia, vómito o regurgitación.⁷

Guarner y cols. en 1966, realizaron en esófago de perro una miectomía circular del esófago de 4 cm de longitud; inyectaron por vía intramuscular, histamina en cera de abeja durante dos semanas.¹⁰ Posteriormente compararon los resultados de una funduplicatura posterior con la funduplicatura de Nissen y encontraron que eran igualmente eficaces en el control del reflujo gastroesofágico.¹¹ Ese mismo año Vandertoll y cols.⁸ describieron cuatro técnicas para producir reflujo: 1) miectomía gástrica a 3 cm de la unión gastroesofágica, 2) miectomía esofágica de 3 cm por arriba de dicha unión, 3) miectomía esofagogástrica de 3 cm por arriba y por debajo de la unión gastroesofágica, 4) transposición de la unión esofagogástrica al fundus gástrico. En los tres primeros grupos encontraron disminución de la presión a nivel de la miectomía, y en el último se conservó la zona de alta presión de la unión esofagogástrica. Los indicadores utilizados para verificar la presencia de esofagitis fueron endoscópicos y por lo tanto, subjetivos. En la evaluación por la serie esofagogastrroduodenal sólo hubo reflujo en el grupo 3, pero señalaron en su metodología que cuando no ocurría espontáneamente, se inducía al aplicar presión externa sobre abdomen.

En 1977 Leonardi y cols.¹² utilizaron 50 gatos a los que practicaron miectomía circular de diferente longitud (1, 2 y 3 cm) y tres funduplicaturas a 90, 180 y 360°. Posteriormente

compararon los cambios de la presión medida a nivel de la miectomía pre y posfunduplicación. También utilizaron el criterio de la disminución de la presión a nivel de la miotomía. Es importante la aportación de este trabajo en cuanto a que no se pudo provocar reflujo en el grupo en el que se realizó funduplicatura de 2 ó 3 cm de longitud. También se concluyó que en el grupo con miotomía de 1 cm y funduplicatura de 360° se logró recobrar la presión a nivel basal o por arriba de ésta. A diferencia de esto, en 1978 se utilizó el mismo modelo para crear hipotensión a nivel de la zona esofagogastrica, y se propuso tratar el esófago corto con estenosis, con las técnicas de Collis, Collis-Belsey y Collis-Nissen. Sin embargo, se demostró que ninguna de las técnicas, bajo los parámetros de evaluación propuestos, evita el reflujo gastroesofágico.¹³

En los dos trabajos previos se parte del supuesto de que la creación de una zona de hipotensión a nivel del EEI reproduce la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y que la baja presión del EEI es la causa de la enfermedad. No obstante la comprobación pH-métrica que se utiliza no cumple con los estándares que se aceptan en la actualidad, ya que la definen como la presencia de un pH igual o menor a 4.5. El reflujo del contenido gástrico se provocó por medio de compresión manual sobre el abdomen de los animales.

También se ha demostrado que la función del EEI no es el único mecanismo que interviene en la prevención del reflujo gastroesofágico, ya que si se sustituye experimentalmente el esfínter con un tubo gástrico, persiste una zona de alta presión entre el esófago y el estómago.¹⁴

Cohen y cols. en 1986,⁹ describieron un modelo en primates macacos Rhesus, creando una zona de baja pre-

sión a nivel de la unión esofagogástrica por medio de una doble miotomía similar a la del trabajo original de Heller para el tratamiento de la acalasia. En este modelo experimental evaluaron el reflujo mediante el pH. El reflujo se provocó artificialmente al aumentar la presión del abdomen; previamente se había depositado en el estómago de los animales 50 mL de HCl al 0.1 N. El objetivo del estudio era comparar la eficacia de la prótesis Angelchik, Angelchik modificada y la funduplicatura de Nissen.

Yau y cols.¹⁵ (2000), utilizaron cerdos y compararon la eficacia de la funduplicatura de Nissen con la funduplicatura anterior de 90°. Para lograr un esfínter esofágico inferior incompetente hicieron una miotomía; el parámetro de medición fue el registro de la presión del esfínter postmiotomía y postfunduplicación, tomando como indicador de eficacia de la funduplicación, la restitución de la presión a nivel de la miotomía postfunduplicación.

Vicente y cols. (2001)¹⁶ describieron la arquitectura y función de la barrera gastroesofágica del lechón. Refieren que la disposición de las fibras musculares de la unión esofagogástrica es muy similar a la humana. En su trabajo evaluaron la función del EEI desde el punto de vista manométrico; demostraron la presencia de una zona de alta presión a nivel de dicho esfínter. Sin embargo, en este estudio no se evaluaron los factores neurohumorales que actúan a este nivel, implicados en esta enfermedad.

Los intentos de reproducir ERGE en modelos experimentales sólo han logrado crear una zona de hipotensión en la unión gastroesofágica. Por lo tanto, sólo se ha trabajado sobre el supuesto de que la hipotensión del EEI es la única causa de la enfermedad. En esa forma no se logra reproducir la ERGE en humanos de acuerdo al concepto del consenso de Roma II⁵. En el presente estudio, tampoco logramos verificar RGE y sus efectos, a pesar de haber generado con diferentes técnicas, una zona de baja presión en los 12 perros operados.

Los modelos animales utilizados para producir ERGE son, en el mejor de los casos, análogos a lo que existe en el humano, pero ninguna teoría se puede probar o refutar por analogía.¹⁷ Por otro lado, los cánidos y otros carnívoros tienen una relación anatómica cardioesofágica y fisiología notoriamente diferente a la de los humanos. En aquellos, el extremo inferior del esófago no se ubica intrabdominalmente; el reflujo voluntario es un evento natural durante la fase de alimentación de los cachorros en algunas de estas especies, etc., lo cual los aleja filogenéticamente del humano y

hace difícil su manipulación para recrear la ERGE. Sin embargo, la investigación en animales ha sido vital en otras áreas de la cirugía como la cardíaca, los trasplantes de órganos, desarrollo de técnicas de sutura vascular, etc.¹⁸

La mayor parte de la investigación en animales tiene por objeto incrementar los conocimientos básicos, lo que es vital para el avance de la ciencia en general, aunque en un inicio dicho avance no sea evidente. Teorías, métodos y conceptos derivados del estudio de animales han estimulado nuevas hipótesis para la comprensión y estudio de las enfermedades que no han sido explicadas o resueltas en su totalidad. Aun cuando los modelos utilizados nos han ayudado a saber que se puede evitar el reflujo gastroesofágico, no han descubierto la causa real de la ERGE. La incompetencia del EEI se acepta generalmente como causa principal de reflujo gastroesofágico, pero el mecanismo responsable no se ha aclarado. Por lo tanto, creemos que los modelos descritos carecen de la alteración neuropática o miopática que puede estar involucrada en la enfermedad. Ésta no ha sido estudiada cuidadosamente con el uso de biopsias de mucosa, ya que posiblemente la causa del problema es la disfunción neuromuscular.¹⁹

La función normal del EEI es controlada principalmente a través del nervio vago. La presencia de un reflejo cardiovascular anormal y la respuesta reducida del EEI a la elevación de la presión intrabdominal, (reflejo vago-vagal) en muchos pacientes con reflujo gastroesofágico son hechos congruentes con la hipótesis de que una disfunción vagal puede contribuir a la patogénesis del RGE. Knight señaló desde 1934 que los nervios vagos y espláncnicos ejercen una influencia antagónica sobre el tono de la musculatura esofágica y del EEI: el parasimpático estimula la peristalsis y abre el esfínter, mientras el simpático causa inhibición de la peristalsis y cierre del esfínter.²⁰

Para proponer tratamientos que tengan éxito en la ERGE se debe considerar el conjunto de alteraciones que la provocan. No basta establecer el tratamiento a base de barreras mecánicas, como las funduplicaturas; ninguna de ellas es totalmente efectiva y por otro lado la hipotensión de la unión esofagogástrica no es capaz de explicar por sí sola, la etiología de la enfermedad, ya que se ha descrito ERGE aun en presencia de hipertensión del esfínter esofágico inferior.²¹ Resulta evidente que los modelos propuestos para el estudio de la ERGE, hasta el momento omiten otros fenómenos, como la motilidad, que es consecuencia de la regulación neurohormonal del tubo digestivo. Considerar que sólo res-

tituir, reforzar o bien crear una zona de alta presión que evite el reflujo, no parece ser la forma de resolver adecuadamente esta enfermedad, ya que la cirugía antirreflujo aparentemente no elimina las complicaciones en su totalidad; tampoco disminuye el riesgo de sufrir cáncer esofágico ni la necesidad de continuar con el tratamiento farmacológico.²² Si bien hay mejoría sustentable de sus manifestaciones clínicas, no se puede considerar que el procedimiento sea curativo de la ERGE.^{23,24}

Conclusiones

Los modelos propuestos para el estudio de la ERGE nos han enseñado:

1. Que existe una zona de alta presión a nivel de la unión esofagagástrica;
2. que dicha zona se puede eliminar realizando operaciones en los modelos quirúrgicos referidos;
3. que la creación experimental de una zona de baja presión en la unión esofagagástrica no necesariamente causa ERGE.

REFERENCIAS

1. De la Sierra RT. ¿Qué es la cirugía experimental? *Cirujano General* 1996;18(1):2-3.
2. Burnet FM. A modern basis for pathology. *Lancet* 1968;29:1383-1387.
3. Pérez Tamayo R. *Enfermedades Viejas y Enfermedades Nuevas*. 1ª. Ed. México, D. F. Siglo XXI Editores. 1985; pp.11-60.
4. Chang KS, Chang JHT. Animal models of pediatric surgical diseases. *Pediatr Surg Int* 1994;9:307-22.
5. Rasquin-Weber A, Hyman PE, Cucchiara S, Fleisher DR, Hymas JS, Milla PJ, Staiano A. Childhood functional gastrointestinal disorders *Gut* 1999;45(suppl II):II60-8.
6. Fyke FE, Code CF, Schlegel JF. The gastroesophageal sphincter in healthy human beings. *Gastroenterology* 1956;86:135.
7. Giuseffi VJ, Grindlay JH, Schmidt HW. Canine esophagitis following experimentally produced esophageal hiatal hernia. *Staff Meet Mayo Clinic* 1954;29:399-403.
8. Vandertoli DJ, Ellis H, Schlegel JF, Code CF. An experimental study of the role of gastric and esophageal competence. *Surg Gynecol and Obstet* 1966;579-86.
9. Cohen DJ, Benjamin SB, Graeber GM, Castell DO, Patrick DH, Cordova C, Dachman A, Friedman A. Valuation of the Angelchik antireflux prosthesis using a model for esophageal reflux in Rhesus monkeys. *Ann Thorac Surg* 1986;41:135-42.
10. Guarner V, Ramirez D, Medina A. La funduplicación en el tratamiento del reflujo gastroesofágico. *Rev Gastroenterol Mex* 1966;31:57-69.
11. Guarner V. *Esófago Normal y Esófago Patológico*. 1ª. ed. México. D. F. UNAM. 1983;pp235-40
12. Leonardi HK, Ellis H, Cormack J, Gorrilla M. Experimental funduplication: comparison of results of different techniques. *Surgery* 1977;82(4):514-20.
13. Ellis FH, Leonardi HK, Dabuzhky Crozier RE, Gorrilla RN. Surgery for short esophagus with stricture: An experimental and clinical manometric study. *Ann Surg* 1978;188(3)
14. Moossa AR, Hall AW, Word RAB, et al. Effect of pentagastrin (PG) infusions on gastroesophageal manometry and reflux status, before and after esophagogastricomy. Abstract 80, Meeting Society for Surgery of the Alimentary Tract, Miami 1976;341-50.
15. Yau DI, Watson N, Ascott Lafullarde, Jamieson GG. Efficacy of a 90° anterior funduplication vs a total funduplication in experimental model. *Surgical endoscopy*. On line publication 26 July 2000.
16. Vincent Y, Rocha CD, Yu J, Hernandez-Peredo G, Martinez L, Pérez-Mies B, Tovar JA. Architecture and function of the gastroesophageal barrier in the piglet. *Digestive Diseases and Sciences* 2001;46(9):1899-908.
17. Rowan AN. The benefits and ethics of animal research. *Scient Amer* 1997;63-6
18. Bottin JH, Morrison AR. Animal research is vital to medicine. *Scientific American* 1997;67-9.
19. Mitros FA. Motor and mechanical disorders. En: Ming SC. Goldman H. *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. 2nd.ed. Williams Wilkins 1998;pp241-65.
20. White JC, Smithwick HR. *The autonomic nervous system: General Physiology*. 2nd.ed. New York: MacMillan Co. 1946;pp89-94.
21. Katzka DA, Sidhu M, Castell DO. Hypertensive lower esophageal sphincter pressures and gastroesophageal reflux: An apparent paradox that is not unusual. *Am J Gastroenterol* 1995;90(2):280-4.
22. Reuters Medical News. Antireflux surgery does not obviate need for medications in most GERD patients. 2001. Available from: URL: <http://surgery.medscape.com/reuters/prof/2001/05/05.09/20010508clin015.html>.
23. Irwin RS. GERD surgery may improve cough refractory to acid-blockers. *Chest* 2002;121(4):1132-40.
24. Medscape News. Procedure improves quality of life for GERD sufferers. 2001 (cited 2001;24 May) Available from: URL: <http://surgery.medscape.com/Medscapewire/2001/05/medwirw.0524.procedure.html>.