

ACTITUD DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA

REFLUJO GASTROESOFÁGICO: CONCEPTO Y DIAGNÓSTICO

L. Peña Quintana¹, H. Armas Ramos², J.C. Ramos Varela¹

*Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
Hospital Universitario Materno Infantil¹, Las Palmas y Hospital Universitario de Canarias², Tenerife*

RESUMEN

El reflujo gastroesofágico es una condición normal de todos los niños y adultos sanos. El organismo humano posee una barrera anti-reflujo (ligamento freno-esofágico, hiato diafragmático, pliegues mucosos del orificio del cardias, ángulo de His, esfínter esofágico inferior, segmento corto del esófago abdominal) que tratan de impedir el paso del contenido gástrico desde el estómago al esófago, siendo los principales los dos últimos.

La mayoría de los episodios de reflujo gastroesofágico ocurren como consecuencia de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior siendo más rara una presión basal baja del esfínter esofágico inferior o un aumento de la presión intraabdominal.

En la gravedad del reflujo gastroesofágico intervienen la disminución de la eficacia del peristaltismo esofágico, un menor volumen salival o capacidad amortiguadora, la disminución de la frecuencia de la deglución y baja de la sensibilidad hacia la presencia de ácido en el esófago o un aumento del volumen y de la acidez o del contenido duodenal en el material refluido.

Palabras Clave: Reflujo gastroesofágico. Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Niños.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX: CONCEPT AND PHYSIOPATHOLOGY

SUMMARY

Gastroesophageal reflux is a normal feature in all healthy children and adults. The human organism possesses an antireflux barrier (phrenico-esophageal ligament, diafragmatic hiatus, mucosal folds of cardias orifice, His's angle, lower esophageal sphincter, short segment of abdominal esophagus)

Correspondencia:

Luis Peña Quintana
Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición
Pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil
Las Palmas de Gran Canaria
e-mail: luispenaquintana@gobiernodecanarias.org

which blocks the flow of gastric content from the stomach to the esophagus, specially the latter two. Most episodes of gastroesophageal reflux occur as a consequence of transitory relaxations of lower esophageal sphincter or more rarely by a low basal pressure of lower esophageal sphincter or by an increase of intraabdominal pressure. Seriousness of gastroesophageal reflux is affected by a decreased in the efficacy of esophageal peristaltism, a reduced salivary volume or softening capacity, a decreased in deglutition frequency, a low sensitivity towards the presence of acid in the esophagus or an increase in the volume and acidity of the duodenal content in the refluxed material.

Keys words: Gastroesophageal reflux disease (GORD). Children.

BSCP Can Ped 2006; 30 (1): 47-54

CONCEPTO

El Reflujo Gastro-esofágico (R.G.E.) se define como el paso o regurgitación de contenido gástrico desde el estómago abdominal hasta el esófago torácico¹. Este contenido puede ser comida, saliva, alimentos, bebidas, secreciones gástricas,...

INCIDENCIA Y EVOLUCIÓN

El R.G.E. es una condición normal de todas las personas, especialmente después de las comidas². Se calcula que entre el 40 y el 50% de los recién nacidos y lactantes menores de 2 meses, tendrán regurgitaciones³. Se estima que aproximadamente el 90% de los niños con R.G.E. tendrán vómitos antes de las seis semanas de edad.

No parece existir diferencias en cuanto al sexo; sin embargo, en algunas series encuentran un pequeño aumento en la proporción de varones, sobre todo en los que han necesitado cirugía⁴.

El RGE remitirá antes de los 18 meses de edad en el 85% de los pacientes^{5,6}; sin embargo Carré⁷ en una amplia serie pediátrica afirma que, incluso sin tratamiento, el 60% remitirán antes de esta edad, un 5% desarrollarán esofagitis con estenosis esofágica, otro 5% de pacientes no tratados podrán evolucionar a malnutrición severa y neumonía (la mayoría de las veces secundaria a aspiración) y el 30% restante, continuará con síntomas hasta cerca de los 4 años de edad, no conociéndose bien hasta qué edad podrán persistir con su problema de base.

BARRERA ANTI-REFLUJO

La presión intratorácica, que normalmente es inferior a la atmosférica, hace que el esófago tienda a expandirse, disminuyendo su presión intraluminal. A nivel abdominal, la presión es positiva y, ésta, aumenta durante la respiración y movimientos corporales. Por tanto, según esto, la posibilidad de un paso retrógrado o «Reflujo Gastroesofágico» sería alto, de no existir la llamada barrera anti-reflujo, que consta principalmente del ángulo de His, del ligamento freno-esofágico, de los pliegues mucosos del orificio del cardias, del hiato diafragmático, del Esfínter Esofágico Inferior (EEI) y de la longitud del esófago intra-abdominal⁸. Entre todos ellos, el esfínter esofágico inferior y el segmento intra-abdominal del esófago, son los más importantes (Figura 1).

I).- El ángulo agudo (ángulo de His) existente entre el esófago y el fundus gástrico. La pérdida de dicha angulación se produce en los amplios hiatos diafragmáticos, con posible herniación del esófago inferior y del estómago en la cavidad torácica. Dependiendo del ángulo, pueden suceder diferentes situaciones. Si el ángulo es agudo, cuando el paciente intenta vomitar, una gran parte del fluido golpea el fundus gástrico, lo que disminuye el ángulo y oprime al esófago ocluido, necesiándose una alta presión intragástrica para que ocurra R.G.E. Sin embargo, cuando el ángulo es obtuso, el estómago superior es parecido a un tubo y el fluido pasa directamente al esófago.

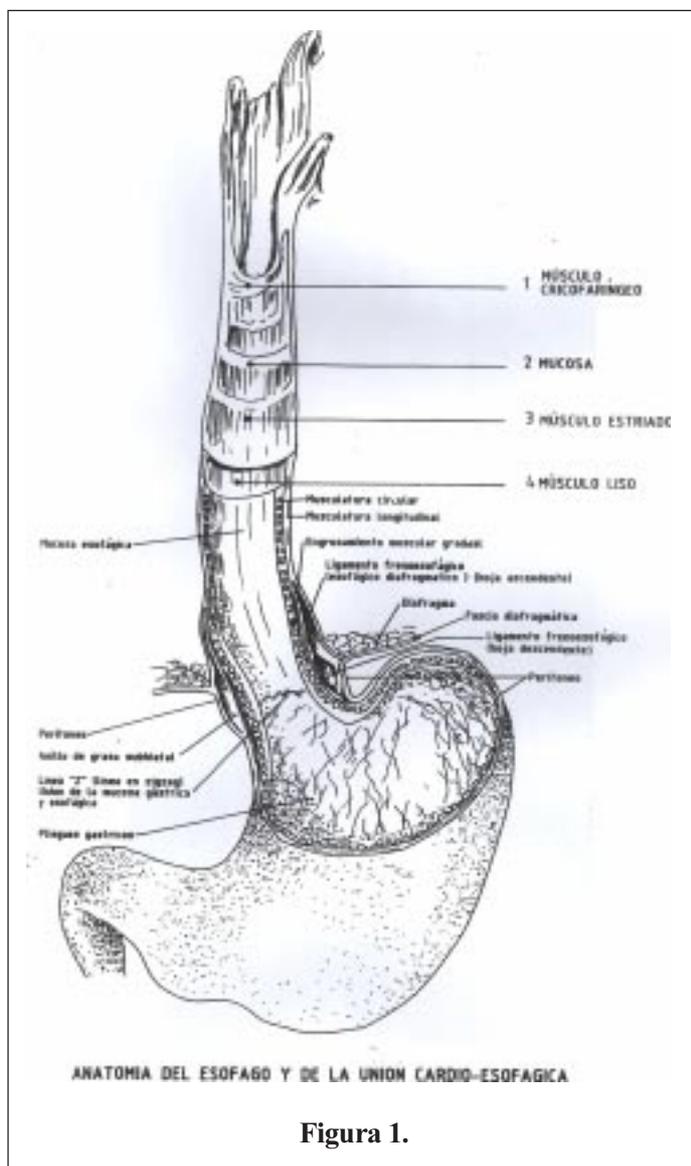


Figura 1.

II).- El ligamento freno-esofágico. Se extiende desde la parte abdominal del diafragma, a través del hiato esofágico, para juntarse y fundirse con la submucosa y el septo intermuscular fibroso de la parte muscular terminal del esófago torácico. Se considera que la membrana o ligamento freno-esofágico es la barrera definitiva que separa el abdomen del tórax y define los límites del segmento intra-abdominal del esófago. Una inserción excesivamente caudal de esta membrana en la pared esofágica, acortaría enormemente el segmento intra-abdominal esofágico, aumentando así la probabilidad de reflujo, hecho demostrado por Bombeck y cols. en disecciones de cadáveres humanos⁹. La fun-

ción de esta membrana consiste en fijar el esófago distal en el hiato y limitar la extensión hacia arriba de los movimientos provocados por la presión intra-abdominal.

III).- Los pliegues mucosos del orificio del cardias. Los abundantes pliegues que rodean la unión gastro-esofágica, parecen asegurar un cierre eficaz del orificio del esófago, cuando éste se ocluye⁹. Es probable que estos pliegues jueguen un papel complementario, protegiendo el esófago distal del reflujo, siempre que el orificio distal del esófago permanezca cerrado. Si hay edema o fibrosis de la submucosa, como ocurre en la inflamación crónica, este mecanismo es menos efectivo.

IV).- El hiato diafragmático, que puede ser excesivamente amplio debido a debilidad muscular u obesidad. Sin embargo, el hecho de que la mayoría de los pacientes con hernia de hiato no muestren un reflujo anormal sintomático, hace improbable que el hiato diafragmático represente un factor fundamental de control del reflujo en condiciones normales. Es más probable que el hiato normal actúe como un mecanismo secundario de prevención del reflujo, limitando el diámetro esofágico y contribuyendo a definir la barrera de presión abdomino-torácica.

V).- Esfínter esofágico inferior. Las capas musculares (circular y longitudinal) se hacen más gruesas desde 1 a 2 cm. por encima del hiato diafragmático hasta el cardias. En esta parte terminal del esófago se localiza el EEI. Su situación normal es en el hiato diafragmático, con los dos tercios inferiores por debajo del diafragma. En reposo, presenta un estado de contracción tónica, con una presión de 10 a 15 cm. de agua, por medición con catéter de extremo abierto. El mantenimiento del tono en el EEI. no depende de influjos nerviosos extrínsecos, ni de estímulos hormonales. Su longitud es de aproximadamente 1 cm. (0.75 a 2 cm.) en niños menores de 3 meses de edad, de 1.6 cm. (0.75 a 3 cm.) en niños mayores de 1 año y de 3 a 5 cm. en adultos¹⁰. La longitud del EEI no se correlaciona bien con la competencia del esfínter, aunque existe una tendencia en niños con R.G.E. a tener menor longitud¹⁰.

Las propiedades fisiológicas del músculo liso circular difieren de las del resto del esófago y, tanto

las características tensión-longitud como la respuesta a diversos estímulos neurohumorales, son diferentes. Permiten una tensión máxima con una longitud menor, respondiendo con dosis más bajas a los neurotransmisores .

Se sabe que el tono basal del EEI es mantenido fundamentalmente, por su musculatura, ya que seccionando las inervaciones simpáticas y vagal, o cuando se refrigera la zona o se administra tetrodotoxina (antagonista neural inespecífico), este tono basal persiste¹¹.

Ahora bien, los estímulos externos actúan sobre el EEI, provocando los vagos relajación y los simpáticos contracción.

El EEI presenta fluctuaciones espontáneas de presión, existiendo varias sustancias que pueden influir en este evento (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Agentes que producen un incremento de la presión del Esfínter Esofágico Inferior.

- * Acetilcolina
- * Agonistas alfaadrenérgicos (norepinefrina, fenilefrina)
- * Alcalinización gástrica
- * Anticolinesterasa (edrofonium)
- * Bilis
- * Bombesina
- * Cimetidina
- * Colinérgicos (betanecol, metacolina)
- * Comida rica en proteínas
- * Encefalina, metionina
- * Fenilefrina
- * Gastrina, pentagastrina
- * 5-Hidroxitriptamina
- * Histamina, betazol (receptor H1)
- * Indometacina
- * Metoclopramida
- * Motilina
- * Neurotensina
- * Norepinefrina
- * Polipéptido pancreático
- * Prostaglandina F2 alfa
- * Serotonina (receptor neural)
- * Sustancias P
- * Vasopresina

Tabla 2. Agentes que producen una disminución de la presión del Esfínter Esofágico Inferior.

* Acidificación gástrica
* Agonistas B-adrenérgicos
* AMP cíclico
* Antagonistas alfa adrenérgicos (fentolamina)
* Anticonceptivos orales
* Anticolinérgicos, atropina
* Comida grasa
* Chocolate
* Dopamina
* Estrógeno
* Etanol
* Epinefrina
* Glucagón
* Histamina (receptor H2)
* Inflamación (?)
* Insulina
* Isoproterenol
* Menta
* Morfina
* Nitratos
* Phentolamina
* Polipéptido Gástrico Inhibitorio (GIP)
* Polipéptido Intestinal Vasoactivo (VIP)
* Progesterona
* Prostaglandinas E1,E2,A2
* Salbutamol
* Secretina
* Serotonina (receptor manual y muscular)
* Tabaco
* Teofilina
* Valium, Demerol, Morfina
* Vagotomía

El EEI se relaja normalmente, de forma inmediata, al comenzar una deglución voluntaria o una onda peristáltica secundaria. La amplitud de esta zona de alta presión se puede alterar infundiendo hormonas intestinales activas, como gastrina, secretina, glucagón y colecistocineína. Asimismo, el EEI puede sufrir relajación como consecuencia de un reflujo vagosimpático iniciado por la estimulación de los mecano-receptores en la pared gástrica, después de la ingesta de comidas grasas, consumo de tabaco, e instilación de ácido en el antro (inhibición

de la liberación de gastrina). Aumenta la presión esfinteriana la estimulación mediante ácido (betazol), cafeína o proteínas.

Esta zona de alta presión (Z.A.P.) no está presente al nacimiento¹². En un estudio en 680 recién nacidos y niños sanos, entre 1 día y 6 meses, con 4.000 estudios manométricos, realizado por Boix-Ochoa y cols.¹³, demostraron lo siguiente:

1. El factor más importante de la maduración no es ni el peso al nacimiento, ni la edad gestacional, sino la edad postnatal.
2. Una diferencia de 5 a 7 mm. de Hg. es necesaria entre las presiones del estómago y del EEI, en orden a prevenir un reflujo significativo y que estas presiones son alcanzadas entre la sexta y séptima semana de vida en todos los grupos, demostrándose que la maduración efectiva del EEI se consigue a esta edad.

Todo ello indica que en recién nacidos y en niños menores de 6 semanas de edad, el reflujo es un fenómeno fisiológico.

En niños, una presión basal del EEI entre 5-10 mm Hg. generalmente previene el reflujo, incluso durante incrementos de la presión intra-abdominal.

Se considera que el tono del EEI es el principal mecanismo que previene el R.G.E.

VI.- Longitud del esófago intra-abdominal.

La presión intra-torácica, que normalmente es inferior a la atmosférica, hace que el esófago tienda a expandirse, disminuyendo su presión intraluminal. Como los 3 ó 4 cm. distales del esófago se localizan en el ambiente de presión positiva abdominal, los aumentos de presión abdominal que tienen lugar normalmente durante la respiración o los movimientos corporales, se transmiten de la misma forma al esófago distal y al estómago. Esto determina que se anulen entre sí las presiones y permite que el cociente de diámetros entre el esófago y el estómago rija la presión intra-luminal y mantenga el esófago en posición ocluida.

Si se pierde el segmento intra-abdominal esofágico, con la inspiración se reduce la presión esofágica y aumenta la presión gástrica, creándose un gradiente de presión favorable al reflujo. Este gradiente se

acentúa con cualquier acción (por ejemplo la elevación de las piernas) que dé lugar a un aumento de la presión abdominal.

La localización intra-abdominal del esófago distal excluye una de las fuentes principales de un posible gradiente de presión que favorezca el reflujo, quedando la presión intragástrica creada por la contracción o distensión del estómago como única fuerza responsable del reflujo fisiológico, a través del cardias normal. Este segmento, según DeMeester, tiene una longitud de aproximadamente 2-2.5 cm.

Parece ser que este segmento es corto o virtualmente no existe en las primeras semanas de vida; pero que gradualmente esta barrera anti-reflujo se va estableciendo, por desarrollo y crecimiento durante los primeros meses de vida¹⁴.

FISIOPATOLOGÍA DEL REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Generalmente el reflujo gastro-esofágico regresa espontáneamente y es infrecuente a partir de los 12-18 meses de edad, probablemente como resultado de varios factores: la adopción de una postura vertical, el incremento en la ingesta de alimentos sólidos y la maduración de los mecanismos anti-reflujo en la unión gastro-esofágica.

El esfínter esofágico inferior tiene un importante papel en el mecanismo anti-reflujo del cardias. Las medidas prolongadas del pH intraesofágico han demostrado que, tanto en personas normales como en pacientes con reflujo patológico, la mayoría de los episodios de reflujo ocurren como consecuencia de alguno de los siguientes tres mecanismos¹⁵:

1. El primer mecanismo es una **relajación completa transitoria del EEI**, que puede ser inducido por la deglución u ocurrir aparentemente, de forma espontánea. El reflujo fisiológico, el cual no causa síntomas significativos o complicaciones, casi siempre ocurre como consecuencia de la relajación transitoria del EEI. En pacientes con reflujo patológico estas relajaciones transitorias no son a menudo inducidas por la deglución, ocurriendo inapropiadamente, especialmente por la noche¹⁶. Estas relajaciones transitorias ocurren como

repentinos colapsos del EEI con una duración de 5 a 30 segundos. Estas relajaciones transitorias (las que no están relacionadas con la deglución y el peristaltismo) no coexisten con el RGE, a menos que la relajación sea completa. Estas relajaciones observadas en los pacientes con RGE tienden a ser completas, en tanto que las relajaciones transitorias observadas en adultos normales son casi siempre parciales y no son concomitantes con reflujo ácido.

2. La segunda causa es una **presión basal baja del EEI**. Solamente cuando la presión basal del EEI es mayor o igual a 5 mm.Hg se asocia siempre con reflujo patológico. La presión basal del EEI varía durante el día según las diferentes fases del complejo migratorio motor. Es baja durante la fase 1 y alta durante la fase 3.

Está también influenciada por alimentos y algunas drogas (Tablas 1 y 2). Algunos estudios¹⁷ han documentado, que pacientes con presiones de 5 mm Hg o menos, tienen un 75% de incremento en la exposición esofágica al fluido gástrico.

Ahora bien, los resultados de algunos estudios sugieren que una presión reducida en el EEI podría ser resultado del RGE y no la causa.

3. El tercer mecanismo es un **incremento transitorio de la presión intra-abdominal**. En el niño, hay tres anomalías conocidas que favorecen estas fuerzas de apertura:
 - a) dilatación gástrica.
 - b) incremento en la presión intragástrica.
 - c) depósito persistente gástrico unido a retraso en el vaciamiento gástrico y excesiva secreción ácida gástrica.

La dilatación gástrica excesiva puede ocurrir por aerofagia en los pacientes pediátricos. Cada deglución faríngea conlleva la propulsión, aproximadamente, de 1-2 ml de aire dentro del estómago. Cuando la cantidad de aire entrante en el estómago excede al que se evacúa, ocurre dilatación gástrica, causando cortedad del esfínter y eructación, con ulte-

rior reflujo. Esta situación ocurre frecuentemente en la patología del recién nacido y niños, en los cuales la succión no está desarrollada, ingiriendo grandes cantidades de aire.

El incremento de la presión intragástrica puede ocurrir con o sin dilatación gástrica, provocando reflujo del contenido gástrico al esófago a través de un esfínter manométricamente normal. Causas de estos aumentos de presión son las obstrucciones a la salida del estómago por membranas antrales, estenosis hipertrófica de píloro, estenosis, etc.

El retraso en el vaciamiento gástrico puede ser causado por anomalía en la función motora gástrica. La motilidad antral puede estar descendida en los pacientes pediátricos con esofagitis por reflujo.

El volumen gástrico es un factor también importante en el aumento de la presión intragástrica. El volumen gástrico está determinado por los siguientes elementos: volumen y composición del material ingerido, cantidad de secreción ácida y cantidad de vaciamiento gástrico. El número de episodios de reflujo está relacionado con el volumen gástrico y se ha demostrado que existe relación entre el volumen secretorio gástrico y la tasa de reflujo. La tasa de reflujo está incrementada después de las comidas¹⁸. La incidencia de RGE está incrementada con el volumen gástrico; pero asociado a retraso en el vaciamiento gástrico, ya que el llenar el estómago con un volumen normal de líquido o comida sólida no eleva de manera importante la presión intragástrica y, por tanto, el solo comer y beber no produce un incremento en la presión intragástrica que sea suficiente para abatir la barrera de presión del EEI.

DESARROLLO Y SEVERIDAD DE LA ESOFAGITIS POR REFLUJO

Existen muchos factores que determinan el desarrollo y severidad de la esofagitis por reflujo y es bien conocido que no todos los pacientes pediátricos responden de igual forma al reflujo¹⁹.

El efecto del reflujo depende del balance entre el ataque del material refluído y la defensa de la mucosa esofágica. El desarrollo y la severidad de la esofagitis por reflujo depende principalmente de tres

factores:

1. La potencia del material refluído.
2. Aclaramiento esofágico.
3. Resistencia de los tejidos.

Potencia del material refluído

El ácido clorhídrico causa esofagitis por desnaturalización proteica y activación de la pepsina, que digiere la mucosa. Dependiendo del sustrato proteico, la actividad máxima de la pepsina ocurre con un pH cercano a 2.0, mientras que es inactiva a pH 3.2 y es dañada irreversiblemente a pH 4.0. El daño péptico esofágico ocurre por digestión proteica más bien que por desnaturalización. Incluso pequeñas cantidades de pepsina y una acidez media puede producir esofagitis severa.

Como resultado de un **reflujo duodeno-gástrico** (RDG) el material esofágico refluído puede también contener jugo duodenal, el cual es rico en secreciones biliares y pancreáticas, causando a menudo «esofagitis alcalina»²⁰.

A menudo, se puede apreciar en la práctica diaria, importantes grados de RGE con poca lesión histológica esofágica y, al contrario, pequeños grados de RGE con severa lesión histológica. Es en estas fluctuaciones donde parece jugar un importante papel el reflujo duodenal²¹.

Aclaramiento esofágico

La habilidad para vaciar el esófago del material ácido refluído por medio de las ondas peristálticas y la neutralización del ácido residual por ingestión de saliva (debido a su concentración de bicarbonato)²² es conocido como **aclaramiento esofágico ácido**. Cuatro factores son importantes para la normalidad del aclaramiento esofágico:

1. la gravedad.
2. la actividad motora esofágica.
3. la salivación.
4. la frecuencia de la deglución espontánea.

Resistencia de los tejidos

Entre los factores fisiológicos que intervienen en la defensa de la barrera mucosa, solamente el aclaramiento esofágico ha sido estudiado con deta-

lle. Es poco conocido cómo la mucosa esofágica se defiende por sí misma o si existe diferencias individuales en la resistencia de los tejidos.

A pesar del considerable conocimiento sobre el epitelio en otras partes del tracto gastro-intestinal y piel, el conocimiento sobre la cinética celular y su metabolismo en el epitelio esofágico es pobre.

La mucosa esofágica no está bien preparada para resistir los efectos nocivos del contenido gástrico; su epitelio estratificado escamoso es más sensible a la acción digestiva del material refluído que cualquier otra mucosa del tracto gastrointestinal. Diferencias en el substrato proteico, balance nitrogenado negativo o alteraciones en la perfusión vascular esofágica han sido propuestos como responsables en la diferencia de la resistencia esofágica. La paucidad de secreciones esofágicas como buffer del reflujo ácido, es otro factor que predispone a la esofagitis, así como la inmunidad tisular de la zona. Quizás ésta sea la causa de que algunos tipos de infección (otitis, infección urinaria,...) provoquen un aumento de la sintomatología, a pesar del tratamiento, que llevaba hasta ese momento una evolución clínica favorable.

MECANISMO CÍCLICO DE LA ESOFAGITIS

Una vez la esofagitis está presente, un mecanismo cíclico o vicioso se inicia, empeorando el proceso. En niños, la estenosis puede aparecer en un corto período de tiempo, a diferencia del adulto, que es usualmente una complicación tardía.

El mecanismo cíclico comienza con la irritación esofágica local, que a su vez provoca una alteración de la motilidad, lo que conlleva un fracaso del aclaramiento esofágico. Aún empeora más la situación, la inflamación de las fibras vagales intramurales, que pueden producir un enlentecimiento del vaciado gástrico con el aumento consiguiente de la presión intragástrica. Se añade a la situación el incremento de Prostaglandinas E2 (PGE2), que se liberan en presencia de esofagitis, produciendo un efecto inhibitorio sobre el EEI, favoreciendo el reflujo. El retraso en el vaciado gástrico, reduce el tono del EEI y empeora el aclaramiento esofágico, completándose el círculo vicioso; todo ello conduce a serias complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esposito C, Montupet Ph, Rothenberg. The Gastroesophageal Reflux in Infants and Children. Diagnosis, Medical Therapy, Surgical Management. Ed. Springer. Berlin 2004.
2. Vandenplas Y, Sacre I. Continuous 24 hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants (from 0 to 15 months old). J Pediatr Gastroenterol Nutr 1987; 6:220-4.
3. Argüelles F. Reflujo gastroesofágico en el niño. En: ediatría Práctica. J.R. Prous Ed. Barcelona, 1995:67-86
4. Johnson DG, Jolley SG, Herbst JI, Cordell IS. Surgical selection of infants with gastroesophageal reflux. J Pediatr Surg 1981; 16:587-94.
5. El Serag HB, Gilger M, Carter J et al. Childhood GERD is a risk factor for GERD in adolescents and young adults. Am J Gastroenterol 2004; 99:806-12.
6. Mc Dougall NJ, Johnston BT, Kee F. Natural history of reflux oesophagitis: a 10 year follow up of its effect on patient symptomatology and quality of life. Gut 1996; 38:481-6
7. Carre IJ. Management of gastro-oesophageal reflux. Arch Dis Child 1985; 60:71-75.
8. Henry SM. Discerning differences: gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in infants. Adv Neonatal Care 2004; 4:235-47.
9. Skinner DB, Roth JL, Sullivan BH JR, Stein GN, Levine M. Esofagitis por reflujo. En: Hawbrich W, Kalser MH, Roth J et al. Gastroenterología. 4a ed. Barcelona: Salvat. 1987: 815-65.
10. Silverman A, Roy CC. Sucking and swallowing disorders. En: Silverman A, Roy CC eds. Pediatric clinical gastroenterology. St Louis: The CV Moxby Company 1983: 140-61.
11. Goyal rk, Rattan S. Genesis of basal sphincter pressure: Effect of tetrodotoxin on lower esophageal sphincter pressure in opossum in vivo. Gastroenterology 1976;71:62-7.

12. Gryboski JD. The swallowing mechanism of the neonate. Esophageal and gastric motility. *Pediatrics* 1965; 35:445-52.
13. Boix-ochoa J, Canals J. Maturation of the lower esophageal sphincter. *J Pediatr Surg* 1976; 11:749-56.
14. Escobar H, Suárez I, Kirchschrager E. Enfermedades del esófago: Disfagia. Reflujo esofágico. Esofagitis. *Pediatr Integral* 1995; 1:13-20.
15. Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease: an update on management. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:21-8.
16. Vantrappen G, Janssens J. Pathophysiology and treatment of Gastro-oesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:7-12.
17. Hogan WJ. Gastroesophageal reflux disease: an update on management. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:21-8.
18. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest* 1980; 65:256-70.
19. Armas H, Ortigosa L. Reflujo gastroesofágico. Esofagitis. En: Tratamiento en Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Ergón Ed. Madrid 2004: 9-18
20. Johnson IF, Harmon JW. Experimental esophagitis in a rabbit model. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8:26-44.
21. Tormo R, Martín B, Infante D, Ballabriga A. Duodenogastric reflux in children as a cause of gastric bleeding. *Pediatr Res* 1982; 116:1038.
22. Helm JF, Dodds WF, Pele IR. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984; 30:284-89.