FACULTAD DE MEDICINA

DE LA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL

Y SUS ESPECIALIDADES

SERVICIO B. CIRUGIA GENERAL Y DIGESTIVA

PROF. DR. D. JOSE Mª GARCIA GIL

MODIFICACION EN LOS NIVELES DE PROSTAGLANDINA E2 TRAS VAGOTOMIA GASTRICA PROXIMAL. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN LA RATA

DIEGO ANDRES GAITAN PUGLIESE

Tesis Doctoral

Granada, 1993

UNIVERSIDAD DE GRANADA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA Y SUS ESPECIALIDADES
FACULTAD DE MEDICINA

18071 - GRANADA

D. MANUEL LOPEZ-CANTARERO BALLESTEROS, PROFESOR TITULAR DE PATOLOGIA Y CLINICA QUIRURGICAS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

CERTIFICA:

Que D. Diego Andrés Gaitán Pugliese ha realizado, personalmente, bajo mi direccion, el trabajo titulado: "MODIFICACION EN LOS NIVELES DE PROSTAGLANDINA E_2 TRAS VAGOTOMIA GASTRICA PROXIMAL. ESTUDIO EXPERIMENTAL EN LA RATA". Y considerando que se ajusta a las exigencias requeridas para ello.

AUTORIZA

A D. Diego Andrés Gaitán Pugliese a los efectos de exposición y defensa en calidad de Tesis Doctoralde Licenciatura.

VºBº

Dr. López-Cantarero Ballesteros

5 de Mayo de 1993.

TESIS DOCTORAL REALIZADA CON BECA DE FORMACION DEL PERSONAL DOCENTE E INVESTIGADOR DE LA CONSEJERIA DE EDUCACION Y CIENCIA DE LA JUNTA DE ANDALUCIA Y CON LA APROBACION DE LA COMISION DE ENSAYOS CLINICOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA.

Una experiencia nunca es un fracaso,
pues siempre viene a demostrar algo.

Thomas Alva Edison (1847-1931)
Físico estadounidense.

La perseverancia es una virtud a cuya
merced todas las demás virtudes dan fruto.

Arturo Graf (1848-1913)
Poeta y filósofo itliano.

Más cordura nos enseñan nuestros fracasos que nuestros éxitos. A menudo descubrimos qué es lo que nos acarreará el triunfo, después de hallar lo que nos apartaría de él y me atrevo a decir que, probablemente, quien nunca cometió una equivocación, jamás hizo ningún descubrimiento.

Samuel Smiles (1812-1904)
Médico y escritor escocés.

TOMO I

COLABORADORES

COLABORACION

Del Prof. Dr. D. Eduardo Rodriguez, Profesor Titular del Departamento de Fisiologia y Bioquimica Estructural de la Facultad de la Medicina de la Universidad de Granada, en la realización del estudio de Radioinmunoanálisis empleado para la determiandión de Prostaglandina E_2 en la mucosa del estómago de los animales de experimentación.

De Dña. Amanda Rocio Gonzalez Ramirez, miembro del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, por su ayuda en el diseño, dirección y análisis estadistico de los datos obtenidos en el presente trabajo.

Del Dr. D. Andrés J. Gallardo Ortega en la orientación teórica de algunos aspectos del proyecto, asi como por su inestimable ayuda en la realización del estudio.

De D. Orlando Fuentes Porcel en la realización de la Vagotomía Gástrica Proximal más Técnica en Legajo de los animales que componen el estudio.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Manuel López-Cantarero Ballesteros, mi maestro y director de esta Tesis Doctoral, por todas las oportunidades y dedicación que nos ha ofrecido. También quisiera agradecerle la formación tanto profesional, como humanística que nos brinda a diario. Espero que continue muchos años con esta labor, y que siga siendo un ejemplo para las futuras promociones.

A la Dra. Malo Poyatos, Adjunto Clínico del Servicio de Farmacología del Hospital Clínico Universitario de Granada, por su valiosa colaboración en el manejo de las diferentes sustancias farmacológicas empleadas en nuestro estudio.

A Dña. Trinidad Nievas Gómez por su constante apoyo y estímulo. Ciertamente, este trabajo no se podría haber realizado sin su ayuda, no sólo en la elaboración misma del trabajo, sino también por saber trasmitirnos esa actitud tan optimista, siempre necesaria para poder realizar un trabajo de investigación, sobre todo en los momentos más difíciles. Quisiera agradecerle también, la paciencia y trabajo que me ha dedicado, y todos los sacrificios que ha realizado.

Al Dr. D. Andrés Gallardo Ortega, a D. Blas F. Molina Escobar y a D. Orlando Fuentes Porcel, compañeros y amigos, por haber compartido juntos tantos momentos durante la realización de nuestros trabajos.

Al Dr. D. Francisco Casado Caballero y Dña. Soledad Olea Barrionuevo la realización de las magníficas láminas presentes en el trabajo.

A Dña. Carmen López Rodriguez y Dña. Mª José Ayala Jiménez, Auxiliares técnicas de Laboratorio, por la ayuda prestada en el procesamiento y mante-nimiento de las muestas sometidas a radioinmunoanálisis.

A Dña. Josefa Porcel su interés, ayuda y colaboración, así como su trato siempre cordial y humano, con el que se ha posibilitado la realización y conclusión del presente trabajo.

A mi hermana Mª Eugenia por su ayuda en la elaboración de las Tablas y Gráficas del estudio.

A mi familia por la ayuda, interés y fe depositados en mí desde el primer momento, que han supuesto para mí un apoyo y estímulo constantes para la realización de la Tesis Doctoral.

A todos lo que de alguna forma han contribuido en la realización de nuestro trabajo.

DEDICATORIA

A mis padres por la ilusión
que le produce la realización
de la presente Tesis Doctoral.

A mis hermanos Mª Eugenia, Lucía
y Pascal por la ayuda y el cons-
tante ánimo que me han prestado.

A Nina, con quien espero com-
partir el resto de mi vida.

INDICE

INDICE

JUSTIFICACION..... 1
PROPOSITO DEL TRABAJO..... 3

I. INTRODUCCION..... 6

EMBRIOLOGIA..... 7

ANATOMIA..... 9
1. CONFIGURACION ANATOMICA..... 9
2. VASCULARIZACION..... 14
2.A. círculo curvatura mayor..... 14
2.A. círculo curvatura menor..... 14
3. INERVACION..... 14
3.A. Recuerdo histórico..... 15
3.B. Origen y recorrido del nervio vago..... 16
3.C. Distribución gástrica en el hombre..... 16
3.C.1. Tronco vagal anterior..... 17
3.C.1.a. rama hepática..... 17
3.C.1.b. rama gástrica..... 17
3.C.1.c. rama celiaca..... 18
3.C.2. Tronco vagal posterior..... 18
3.C.2.a. rama celiaca..... 18
3.C.2.b. rama gástrica..... 19
3.C.2.c. rama hepática..... 19
3.D. Distribución gástrica en la rata..... 26
3.D.1. Nervio Vago anterior..... 26
1.D.1.a. rama hepática..... 26
3.D.1.b. rama gástrica anterior..... 26
3.D.2. Nervio Vago posterior..... 27

3.D.2.a. rama gástrica posterior..... 27
3.D.2.b. rama celiaca..... 27

HISTOLOGIA..... 29

1. ESTRUCTURA DE LA PARED GASTRICA..... 29
1.A. Túnica mucosa..... 29
1.A.1. Epitelio de superficie..... 29
1.A.2. Corion..... 30
1.B. Túnica muscularis-mucosa..... 30
1.C. Túnica submucosa..... 31
1.D. Túnica muscular..... 31
1.E. Túnica serosa..... 32

2. VARIACIONES SEGUN LA REGION..... 32
2.A. Zonas de paso..... 32
2.A.1. Cardias 32
2.A.2. Píloro..... 32
2.B. Fundus y cuerpo..... 33

3 VARIACIONES GLANDULARES SEGUN LA REGION..... 33
3.A. Glándulas de la región cardial..... 33
3.B. Glándulas de la región fúndica..... 33
3.C. Glándulas de la región antral..... 34

4. TIPOS CELULARES..... 35
4.A. células mucosas del cuello..... 35
4.B. células principales, cimógenas o peptídicas..... 36
4.C. células parietales, bordeantes u oxínticas..... 37
4.D. células argentafines o enterocromafines..... 38
4.E. células caveoladas..... 40

5. ELEMENTOS NERVIOSOS INTRAMURALES..... 45
5.A. Clasificación histológica..... 45
5.B. Clasificación funcional..... 46

FISIOLOGIA DE LA SECRECION ACIDA..... 50

1. COMPOSICION DEL JUGO GASTRICO..... 51

1.A. Secreción ácida gástrica..... 51

1.B. Secreción no ácida gástrica..... 55

1.B.1. Componentes orgánicos..... 56

1.B.1.a. Secreción de pepsinógeno..... 56

1.B.1.b. Secreción de moco..... 58

1.B.1.c. Secreción de factor intrínseco..... 59

1.B.1.d. Antígenos de grupos sanguíneos..... 60

1.B.2. Componentes inorgánicos..... 60

1.B.2.a. Secreción de cloro..... 60

1.B.2.b. Secreción de sodio..... 61

1.B.2.c. Secreción de potasio..... 62

1.B.2.d. Secreción de agua..... 62

1.B.2.e. Secreción alcalina..... 62

2. BARRERA MUCOSA GASTRICA..... 65

3. REGULACION DEL MECANISMO DE PRODUCCION DE ACIDO EN LA CELULA PARIETAL..... 70

3.A. Receptores de la célula parietal..... 70

3.A.1. Receptores de gastrina..... 71

3.A.2. Receptores muscarínicos..... 72

3.A.3. Receptores histaminérgicos..... 74

3.A.4. Receptores de prostaglandinas..... 76

3.B. Sistema de segundos mensajeros..... 77

3.B.1. Receptor de la histamina..... 78

3.B.2. Receptor de la gastrina..... 79

3.B.3. Receptor de la acetilcolina..... 81

3.B.4. Cambios morfológicos de la célula parietal a la estimulación..... 82

3.C. Modelo de activación de la célula parietal..... 84

3.D. Posibles receptores para otros mensajeros..... 87

3.E. Bloqueo de la secreción ácida en la

célula parietal..... 88
3.E.1. Agentes antigastrínicos..... 88
3.E.2. Antagonistas de los receptores H_2..... 90
3.E.3. Agentes anticolinérgicos..... 91
3.E.4. Bloqueantes de la bomba de protones..... 92
3.E.5. Prostaglandinas..... 94
3.E.6. Bloqueantes de los canales del calcio..... 95
3.E.7. Inhibidores de la degranulación de los mastocitos..... 96

4. FISIOLOGIA DE LA SECRECION..... 97
4.A. Elementos implicados en la regulación de la secreción ácida gástrica..... 97
4.A.1. Elementos hormonales..... 97
4.A.1.a. Grupo de la gastrina..... 99
* Gastrina..... 99
* Colecistoquinina (CCQ)..... 102
* Motilina..... 105
* Metencefalina (endorfina)..... 106
4.A.1.b. Grupo de la secretina..... 106
* Secretina..... 106
* Glucagón..... 108
* VIP..... 110
* GIP..... 111
* Bombesina..... 112
4.A.1.c. Otras hormonas..... 114
* Somatostatina..... 114
* Neurotensina..... 119
* Entero-oxintina..... 122
* Polipéptido pancreático..... 122
* Serotonina..... 123
* Prostaglandinas..... 123
* Péptido YY..... 124
* Pancreastatina..... 124

* Otras enterogastronas..... 125
4.A.2. Elementos neurales..... 126
4.A.2.a. Fibras vagales..... 126
4.A.2.b. Sistema simpático..... 128
4.B. Integración de los elementos implicados en la regulación de la secreción ácida gástrica..... 130
4.B.1. Secreción ácida basal..... 131
4.B.2. Secreción ácida estimulada..... 132
4.B.2.a. Etapa cefálica..... 133
4.B.2.b. Etapa gástrica..... 134
4.B.2.c. Etapa intestinal..... 138
4.C. Alteración en la fisiología de la enfermadad ulcerosa..... 141
4.C.1. Contenido de histamina de la mucosa gástrica..... 141
4.C.2. Regulación en la libaración de gastrina..... 142
4.C.3. Modificaciones en la actividad secretora de la célula parietal..... 144
4.C.4. Modificaciones en la actividad de la pepsina..... 147
4.C.5. Alteraciones en la motilidad gastroduodenal..... 147
4.C.6. Reflujo duodenogástrico..... 148
4.C.7. Actividad quimiotáctica..... 149
4.C.8. Alteraciones en la actividad enzimática..... 149
4.C.9. Alteraciones en los mecanismos de defensa... 150
5. ESTUDIO DE LA SECRECION GATRICA..... 152
5.A. Medición de la secreción de ácido..... 152
5.A.1. Medición de la prueba..... 153
* Obtención de la muestra..... 153
* Valoración de la muestra..... 154
* Indices de la secreción ácida..... 154
* Secreción basal (BAO)..... 154

* Secreción máxima estimulada (MAO)..... 155
* Interpretación de los resultados..... 156
5.B. Pruebas de integridad vagal..... 158
5.C. Ionograma gástrico..... 159
5.D. Determinación del factor intrínseco..... 160
5.E. Detección de anticuerpos de grupos sanguíneos..... 161
5.F. Determinación de pepsina..... 162
5.G. Medida de la diferencia de potencial trasmucoso... 162
5.H. Medición del flujo sanguíneo mucoso..... 163

PROSTAGLANDINAS..... 164

1. FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA..... 164
1.A. Estructura química y biosíntesis..... 165
1.B. Aspectos fisiológicos y propiedades farmacológicas..... 172
1.B.1. Sistema cardiovascular..... 173
1.B.2. Riñón y formación de orina..... 175
1.B.3. Musculatura lisa..... 177
1.B.4. Sistema endocrino y reproductor..... 178
1.B.5. Biología tumoral y virología..... 179
1.B.6. Trasplante e inmunología..... 179
1.B.7. Tracto gastrointestinal..... 179
1.B.8. Efecto sobre secreciones..... 183
1.B.9. Efecto sobre el intestino..... 186
1.B.10. Sistema nervioso..... 187
1.B.11. Influencia de la dieta en la formación de prostaglandinas..... 189

2. DEFECTO EN LA SINTESIS Y METABOLISMO DE LAS PROSTAGLASDINAS EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA..... 191

3. CITOPROTECCION..... 195

3.A. Citoprotección directa..... 197

3.B. Citoprotección adaptada..... 199

3.C. Mecanismos citoprotectores..... 200

4. ASPECTOS TERAPEUTICOS..... 203

VAGOTOMIA GASTRICA PROXIMAL (VGP)..... 208

1. RECUERDO HISTORICO..... 208

2. FISIOLOGIA DE LA VAGOTOMIA GASTRICA PROXIMAL..... 213

2.A. Gastrina..... 213

2.B. Histamina..... 214

2.C. Secreción de bicarbonato..... 215

2.D. Función de las células parietales..... 215

2.E. Secreción bilio-pancreática..... 217

2.F. Contractilidad gástrica..... 218

2.G. Alteraciones de la vascularización..... 219

3. MORBIMORTALIDAD..... 219

3.A. Factores relacionados con la recidiva ulcerosa tras vagotomía gástrica proximal..... 222

3.A.1. Técnica incorrecta..... 222

3.A.2. Alteración en los niveles de gastrina..... 227

3.A.3. Regeneración nerviosa vagal..... 229

3.A.4. Hipersensibilidad a la gastrina de las células parietales..... 231

3.A.5. Alteraciones vasculares..... 232

3.A.6. Modificación de los receptores..... 233

3.A.7. Fracaso de los mecanismos inhibidores duodenales 233

4. TESTS MEDIDORES DE LA VAGOTOMIA..... 236

4.A. Test de Burge y Vane..... 236

4.B. Test de la comida ficticia. "sham feeding"..... 237

4.C. Test de Grassi..... 238

4.D. Test de Hollander..... 239

4.E. Test de Lee..... 240
4.F. Test de PCP-GABA..... 241
4.G. Prueba del pepsinógeno sérico..... 242
4.H. Prueba de la marea alcalina pospandrial..... 244

5. MODIFICACIONES HISTOLOGICAS TRAS VAGOTOMIA..... 245
5.A. Células parietales..... 246
5.B. Células principales..... 248
5.C. Células enterocromafines..... 248

II. MATERIALES y METODOS..... 250

1. DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES..... 251
1.A. Distribución en grupos..... 251
1.B. Distribución en semanas..... 254
1.C. Identificación de cada animal..... 257

2. TECNICA QUIRURGICA..... 258
2.A. Vagotomía Gástrica Proximal más "Técnica en Legajo". Grupos A y B..... 258
2.B. Grupo C (control)..... 263
2.C. Grupo P (Pentagastrina)..... 263
2.D. Grupo H (Histamina)..... 264
2.E. Grupo CB (Carbacol)..... 264

3. PRUEBAS DEL QUIMISMO GASTRICO..... 265
3.A. Secreción ácida basal. Extracción del jugo gástrico..... 265
3.B. Valoración del jugo gástrico..... 271

4. DETERMINACION DE PROSTAGLANDINA E_2..... 273

5. METODOS ESTADISTICOS..... 276
5.A. Análisis de la varianza de 1 vía (ANOVA-1)..... 277
5.A.1. Tamaños muestrales iguales (TEST de TUKEY).. 279
5.A.2. Todas las comparaciones con un control

5.B. Analisis de la varianza de 2 vias..... 280

III. RESULTADOS

1. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE QUIMISMO GASTRICO BASAL Y DE NIVELES DE PG E_2..... 305

1.A. Resultados..... 305

1.A.1. GRUPO C (Control)..... 305

1.A.2. GRUPO A (VGP + TL)..... 306

1.A.3. GRUPO B (VGP + TL + Indometacina)..... 306

1.A.4. GRUPO P (Pentagastrina)..... 307

1.A.5. GRUPO H (Histamina)..... 307

1.A.6. GRUPO CB (Carbacol)..... 308

1.B. Estudios comparativos. Anova-1 entre Grupos Valoraciones estadísticas..... 308

1.B.1. Variable B.A.O..... 309

1.B.2. Variable PG E_2..... 310

1.C. Análisis de la varianza de dos vias..... 311

1.C.1. Variable B.A.O./peso..... 311

1.C.2. Variable PG E_2..... 313

1.D. Anova-1 Intragrupo..... 315

1.D.1. GRUPO A (VGP + TL)..... 317

1.D.1.a. Variable B.A.O./peso..... 317

1.D.1.b. Variable PG E_2..... 320

1.D.2. GRUPO B (VGP + TL + Indometacina)..... 324

1.D.2.a. Variable B.A.O./peso..... 324

1.D.2.b. Variable PG E_2..... 327

1.E. Anova-1 Intragrupo con Grupo CONTROL..... 330

1.E.1. GRUPO AC (VGP + TL + CONTROL)..... 331

1.E.1.a. Variable B.A.O./peso..... 332

1.E.1.b. Variable PG E_2..... 334

1.E.2. GRUP BC (VGP + TL + Indometacina + CONTROL). 337

1.E.2.a. Variable B.A.O./peso..... 337

1.E.2.b. Variable PG E_2..... 340

1.F. GRUPOS CARBACOL (C), PENTAGASTRINA (P), HISTAMINA (H)..... 342
1.F.1. Anova-1 y test de Dunnet..... 343
1.G. GRUPOS CB, C, P, H..... 344
1.H. RESULTADOS GENERALES..... 347
1.H.1. GRUPOS C (CONTROL), A (VGP + TL) y B (VGP + TL + INDOMETACINA)..... 347
1.H.1.a. Variable R.A.O..... 347
1.H.1.b. Variable PG E2..... 349
1.H.2. GRUPOS C, CB, P y H..... 351

IV. DISCUSION..... 386

V. CONCLUSIONES..... 416

V. BIBLIOGRAFIA..... 418

JUSTIFICACION

La úlcera gastroduodenal es una enfermedad con una gran relevancia clínica, tanto por tratarse de una enfermedad crónica que cursa con agudizaciones extremadamente molestas para los pacientes, como por su frecuencia, ya que representa un contingente muy importante de los enfermos que acuden a la consulta de un médico general.

Se trata de un padecimiento multifactorial en el que aparece un desequilibrio entre unos mecanismos agresores y otros protectores. Entre estos factores, la secreción clorhidropéptica desempeña un papel muy importante en la génesis ulcerosa. Es por ello, que su tratamiento va dirigido fundamentalmente a controlar este nivel de producción ácida. Dentro de las diferentes posibilidades terapeúticas, y a pesar del importante avance farmacológico que ha habido en los últimos años, el tratamiento quirúrgico mantiene su importancia condicionada por unas indicaciones precisas. Entre las distintas técnicas quirúrgicas, la vagotomía gastrica próximal (VGP) ofrece una importante alternativa basándose en un perfecto conocimiento en los mecanismos anatómico-fisiológicos involucrados en la fisiología de la secreción ácida gástrica.

No obstante, se ha demostrado un incremento en la tasa de recidivas ulcerosas tras la realización de la VGP. La importancia y frecuencia de esta enfermedad así como el aumento del número de recidivas tras la VGP justifican la realización del presente trabajo de investigación.

PROPOSITO DEL TRABAJO

Este trabajo forma parte de una línea de investigación abierta en nuestro Departamento, que tiene como finalidad avanzar en el conocimiento de los posibles mecanismos responsables de la recidiva ulcerosa tras realizar una VGP. Tras haber demostrado la regeneración del nervio vago (TORRES MELERO, 1989), quedan otros factores, fundamentalmente de tipo hormonal, que pueden explicar esta tasa de recidivas ulcerosas. Entre los distintos factores hormonales, hay algunos que ejercen un efecto potenciador para la aparición de la úlcera, como es el caso de la gastrina, que también hemos estudiado, habiendo comprobado como sus niveles se ven modificados después de realizar esta técnica operatoria (GALLARDO ORTEGA, 1991). Sin embargo, existen también factores que ejercen un papel protector, como la somatostatina (SMT) o las prostaglandinas (PG), entre otras, cuyos niveles pueden estar alterados tras realizar la VGP. Son precisamente las prostaglandinas, en concreto la E_2, las que nos proponemos estudiar en el presente trabajo.

En la introducción realizaremos un estudio actualizado de los mecanismos fisiológicos de la secreción gástrica, una revisión de la estructura y propiedades de las prostaglandinas y un repaso de la VGP y la tasa de recidivas descrita por diferentes autores en los últimos años.

Finalmente, y usando la rata como animal de experimentación, comprobaremos si tras realizar la VGP se han modificado los niveles gastricos de

PG E_2, dado que un descenso de estos niveles respecto a los controles supondría una disminución de un importante mecanismo protector, y por tanto contribuiría a explicar la recidiva de la enfermedad tras emplear esta técnica operatoria.

Señalar, finalmente, que en nuestro modelo utilizamos la "técnica en legajo" introducida por nosotros en cirugía experimental (LOPEZ-CANTARERO, 1989; TORRES MELERO, 1989; GAITAN PUGLIESE, 1989; GALLARDO ORTEGA, 1989; OLEA BARRIONUEVO, 1989), y que se ha mostrado como un mecanismo de barrera eficaz para impedir la regeneración del nervio vago tras VGP en la rata, lo que nos permite estudiar mas aisladamente otra serie de mecanismos que puedan influir sobre el quimismo gástrico después de realizar la VGP.

I. INTRODUCCION

EMBRIOLOGIA

El estómago aparece a la cuarta semana del desarrollo como una dilatación fusiforme del intestino anterior. Tal dilatación presenta un borde anterior cóncavo y otro posterior convexo, con una cara derecha y otra izquierda. Al esbozo gástrico continúa un segmento intestinal en forma de asa, de concavidad posterior, que dará origen al duodeno. Este asa duodenal se continúa con el asa vitelina o intestino medio, del que deriva el resto del intestino delgado y parte del intestino grueso, hasta el ángulo esplénico. En su origen los esbozos gástrico y duodenal están situados en un plano sagital, recubiertos de peritoneo que se prolonga hacia delante y hacia atrás para formar un meso de doble pared: mesenterio anterior y mesenterio posterior. En el mesenterio anterior se desarrolla el hígado. La porción de mesenterio anterior situada entre el hígado y la pared abdominal da lugar al ligamento falciforme; entre el hígado y el estómago origina el ligamento gastrohepático o epiplón menor y el ligamento hepatoduodenal. En el mesenterio posterior se desarrolla el bazo; la porción dorsal situada por delante del bazo da origen al ligamento gastroesplénico y la situada por detrás del mismo al ligamento esplenoaórtico. Las ramas arteriales del tronco celíaco se alojan en el mesogastrio dorsal. En el transcurso de las semanas siguientes va a sufrir unas modificaciones en su situación y aspecto como consecuencia de las diferencias en la velocidad de crecimiento de las diversas regiones de su pared, y de los cambios de posición de los órganos adyacentes. Estos cambios se explican suponiendo

que efectua una rotación alrededor de dos ejes: uno longitudinal y otro anteroposterior.

Respecto al eje longitudinal el estómago realiza una rotación de 90º en el sentido de las agujas del reloj, de manera que el lado derecho acaba estando en la zona posterior y el lado izquierdo acaba desplazado hacia adelante. Por este mismo motivo el nervio vago izquierdo, que inicialmente inervaba el lado izquierdo del estómago se distribuye ahora por la pared anterior del mismo, de manera análoga el nervio vago derecho inerva ahora la pared posterior del estómago. Al mismo tiempo la pared posterior del estómago crece con mayor rapidez que la porción anterior lo que desemboca en la aparición de las curvaturas mayor y menor. Debido a que en esta misma etapa el estómago se encuentra unido a las paredes anterior y posterior por los mesogastrios ventral y dorsal se considera que la rotación a través del eje longitudinal arrastra el mesogastrio dorsal hacia la izquierda y ayuda a formar la bolsa omental o la trascavidad de los epiplones.

Al principio los extremos craneal y caudal del estómago se encuentran situados en la línea media pero en el desarrollo posterior la porción caudal o pilórica se desplaza hacia la derecha y arriba mientras que la porción cefálica o cardiaca lo hace a la izquierda y ligeramente hacia abajo. De esta forma el estómago adquiere su forma definitiva con su eje longitudinal dirigido hacia abajo y hacia la derecha (ORTS LLORCA, 1980; LANGMAN, 1981; GARCIA-SANCHO MARTIN, 1983).

ANATOMIA

El estómago es un reservorio muscular interpuesto entre el esófago y el duodeno, donde se acumulan los alimentos y cuya mucosa segrega un jugo digestivo potente. Ocupa casi todo el hipocondrio izquierdo y una gran parte del epigastrio. Está situado arriba del mesocolon transverso, debajo del hígado y el diafragma. Está orientado al comienzo, hacia abajo y adelante, luego se acoda hacia la derecha franqueando la línea media (ORTS LLORCA, 1980; LATARJET y RUIZ LIARD, 1983).

El extremo proximal del estómago lo constituye el cardias, situado a nivel D_{10} unos dos centímetros a la izquierda de la línea media. El píloro es el límite del estómago con el duodeno y se localiza a la altura del borde inferior de L_1. A lo largo de su eje el estómago presenta dos incisuras, una que corresponde a la unión del esófago abdominal con la curvatura mayor (ángulo de His) que recibe el nombre de incisura cardiaca, y otra, la incisura angularis o angular que coincide con la unión de la porción vertical con la porción horizontal de la curvatura menor, aproximadamente. Estas incisuras permiten dividir el estómago en tres regiones: fundus, cuerpo y antro. El fundus o fondo, también denominado cúpula gástrica, corresponde a la porción del estómago situada por encima de una linea horizontal que une la incisura cardiaca con la curvatura mayor; también recibe esta porción el nombre de fórnix y corresponde a la tuberosidad mayor del estómago. El cuerpo gástrico queda comprendido entre la anterior línea horizontal y otra que prolonga la incisura angularis hasta

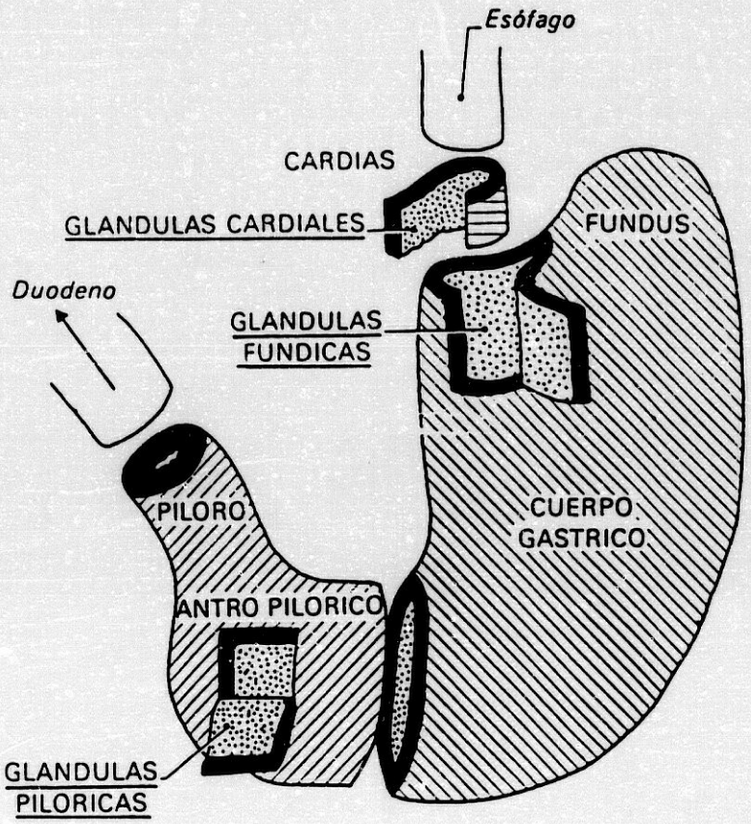
la curvatura mayor, a nivel de la porción más saliente y declive o tuberosidad menor del estómago. La porción comprendida entre el cuerpo y el píloro corresponde al antro gástrico, en el que se distingue una porción más ancha o antro pilórico y otra porción tubular o conducto pilórico que prolonga el antro pilórico hasta el píloro. (FIGURA 1)

1.- Respecto a su estructura posee las capas características de las vísceras intraabdominales, a saber: túnica serosa, muscularis y mucosa. (FIGURA 2)

1.a.- La serosa o peritoneo es la más superficial y recubre por completo ambas caras del estómago y sólo deja libre las curvaturas por donde ambas hojas se continúan con los repliegues peritoneales.

1.b.- La capa muscular es espesa y contiene tres planos de fibras lisas: la superficial o longitudinal; una interna de fibras circulares y en la región del cuerpo del estómago las fibras más internas de esta capa adoptan una disposición oblicua.

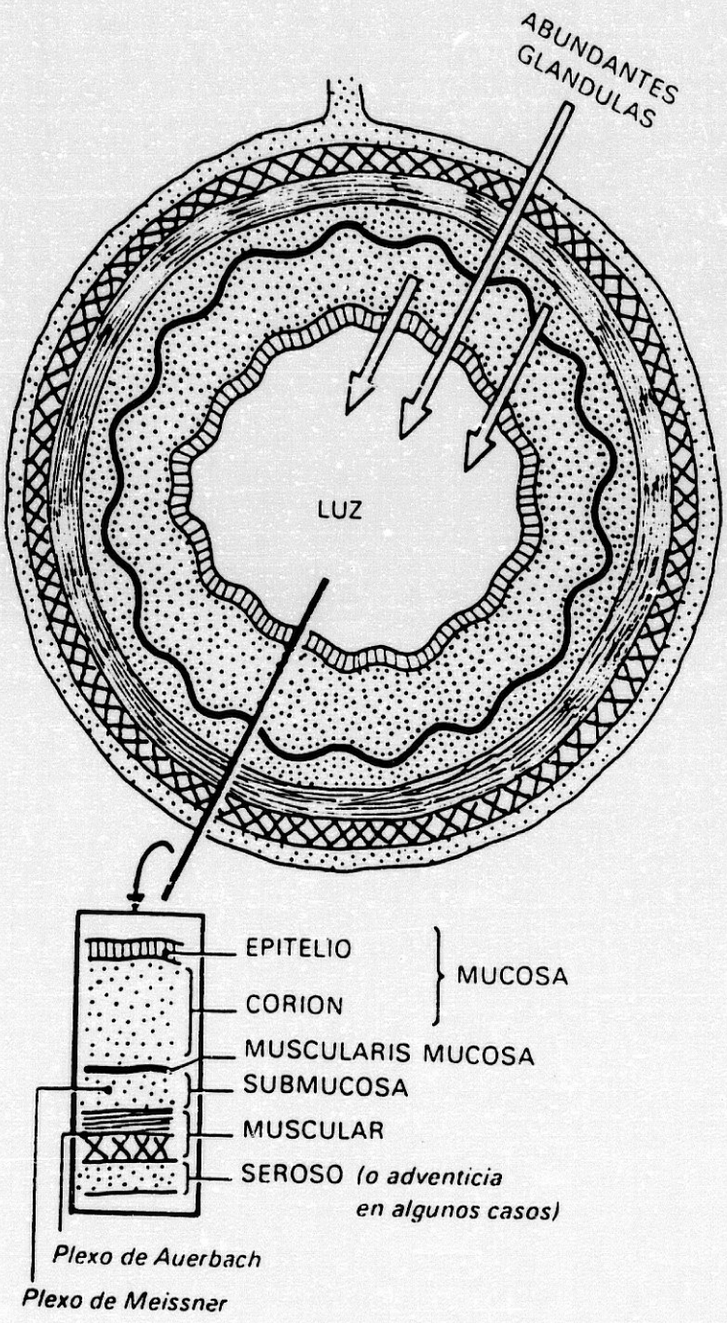
1.c.- La túnica mucosa es la más gruesa de las tres, constituye casi la mitad del espesor de la pared gástrica y representa todo el aparato químico del estómago, ya que alberga importantes glándulas que segregan sustancias importantes para la digestión. Por otra parte las glándulas gástricas difieren en las regiones cardiaca, fúndica y pilórica de tal forma que reciben los nombres correspondientes a tales zonas.



(Poirier, 1978)

Fig. 1: Esquema gráfico de las distintas porciones del estómago

La túnica mucosa del estómago de la rata ha sido objeto de interesantes estudios histológicos encaminados a determinar la distribución y los pesos de los distintos tipos celulares (McCABE et al., 1969; HOGBEN et al., 1974). La composición celular de la mucosa es como sigue (TABLAS 1. y 2.):



(Poirier, 1978)

Fig. 2.: Esquema de la estructura de base de la pared gástrica

TABLA I

	Rata	Hombre
células parietales	40% (36-43)	32% (24-38)
células principales	18% (9-26)	26% (20-30)
células mucosas superficiales	22% (17-30)	17% (12-20)
células mucosas del cuello	9% (7-30)	6% (4- 9)
lámina propia	7% (5- 8)	20% (16-26)

Hogben et al. (1974).

TABLA II

	% de la mucosa cuerpo gástrico	% del estómago	g/Kg de la rata
cel. parietales	40 (36-43)	16 (13-19)	0,7 (0,6-1,0)
cel. principales	18 (9-26)	7 (3-11)	0,3 (0,1-0,6)
cel. mucosas superficiales	22 (17-30)	9 (6-13)	0,4 (0,3-0,7)
cel. mucosas del cuello	9 (7-13)	4 (2-6)	0,2 (0,1-0,3)
tejido conectivo	7 (5-8)	3 (2-3)	0,1 (0,1-0,2)

McCabe et al. (1969)

2. Respecto a la vascularización, el estómago está rodeado de un círculo arterial continuo ubicado en las curvaturas gástricas y constituidas por las anatomosis de arterias que proceden del tronco celíaco o de sus ramas. Los círculos arteriales del estómago están dispuestos en las dos curvaturas del órgano:

2.A. Círculo de la curvatura menor: está constituido por la anastomosis de las ramas de la coronaria estomáquica a las de la pilórica (rama de la arteria hepática), sobre todo las ramas posteriores de ambas arterias.

2.B. Círculo de la curvatura mayor: está formada por la amplia arcada de las dos arterias gastroepiploicas, derecha e izquierda (la derecha es rama de la arteria hapática y la izquierda es rama de la arteria esplénica).

Gracias a estos dos círculos la vascularización gástrica es muy rica; las tres ramas del tronco celíaco están ampliamente anastomosadas entre ellas fuera del estómago. Debido a esta especial disposición anatómica, se puede verificar que la ligadura de las cuatro arterias principales del estómago no produce la necrosis del órgano y se revela impotente para detener ciertas hemorragias.

3. La inervación del estómago humano procede de dos orígenes: del parasimpático por medio de los vagos, y del simpático constituido por los

nervios esplácnicos (fibras preganglionares). Tras sinapsis en los ganglios semilunares del plexo solar, las fibras postganglionares alcanzan el estómago siguiendo las ramas del tronco celiaco.

3.A. La historia del nervio vago comienza con la idea de ordenar los nervios craneales en pares numerados que probablemente se originó con Marinus de Alexandria en el primer siglo A.C. Galeno, que copió de Marinus, describió 7 pares de nervios craneales donde el sexto par incluía el glosofaringeo (IX), el vago (X) y el espinal accesorio (XI). Vesalio continuó el plantemiento de Galeno. En el siglo XVII Thomas Willis describió nueve pares de nervios comenzando por el olfatorio que no había sido contado como un nervio por Galeno o Vesalio. El glosofaringeo, el vago y la porción craneal del espinal accesorio se contaron juntos como el octavo par. El hipogloso y la porción espinal del accesorio formaban el noveno par. Quedaba solamente separar el nervio auditivo (VIII) del nervio facial (VII) y considerar el glosofaringeo (IX), el vago (X) y el espinal accesorio como pares individuales y esto correspondió a Soemmerring en 1778 (SKANDALAKIS, 1986).

3.B. Hay una fuerte representación del estómago dentro de la médula. De hecho, la gran mayoría (quizás el 95%) de las neuronas preganglionicas del Nucleo Motor Dorsal del vago se proyectan sobre este órgano (SHAPIRO y MISELIS, 1985). Dentro del cráneo, ocho a diez raices vagales están asociadas con cuatro núcleos de la médula: el núcleo dorsal del vago, el núcleo ambiguo, el núcleo del tracto solitario y el núcleo espinal del nervio trigémino. Estas raices nerviosas se unen para formar una banda

aplanada que abandona el cráneo por el foramen yugular junto con nervios espinal accesorio y glosofaringeo. Hay dos engrosamientos del nervio vago, uno justo dentro del cráneo, el ganglio superior, y otro justo fuera del cráneo, el ganglio inferior. Distal a la fosa yugular el nervio vago desciende por el cuello en la vaina de la carótida con la vena yugular interna y la arteria carótida interna (porción superior) o la arteria carótida común en la porción más baja. En el cuello cada nervio da cinco ramas: el nervio faringeo, una rama para el cuerpo de la carótida, el nervio laringeo superior, el nervio laringeo recurrente y el nervio cardiaco. El nervio vago derecho cruza la arteria subclavia y entra en el tórax, descendiendo por el mediastino superior a la derecha de la tráquea y posterior a la raíz del pulmón derecho. Continúa por la cara posterior del esófago donde se divide en el plexo esofágico que también recibe el nervio vago izquierdo. El nervio vago izquierdo entra en el tórax entre la carótida común izquierda y la arteria subclavia izquierda detrás de la vena branquiocefálica izquierda. Desciende por el mediastino superior cruza la vertiente izquierda del cayado aórtico y pasa posteriormente a la raíz del pulmón izquierdo. Desciende por la superficie anterior del esófago, y sus fibras se unen a aquellas del nervio vago derecho para formar el plexo esofágico. Este plexo discurre por la superficie del esófago normalmente entre el nivel de la bifurcación de la tráquea y el diafragma. Distalmente las fibras se reunen para formar los troncos vagales anterior y posterior. (FIGURA 3)

3.C. Estos troncos se disponen ahora a inervar el estómago y aparecen (RUCKLEY, 1964; MACKAY y ANDREWS, 1983):

3.C.1. Tronco vagal anterior: con un diámetro medio de 2.6 +/- 0.15 mm. se dirige caudalmente sobre la superficie anterior del esófago para descansar bien en el centro o ligeramente a la derecha del centro de la porción subdiafragmática del esófago dando las siguientes ramas:

a) rama hepática que sigue la rama hepática de la arteria gástrica izquierda a lo largo del ligamento gastrohepático. En ocasiones son ramas múltiples que descienden oblicuamente hacia la derecha entre las capas del omentum menor donde pueden ser delineadas contra el lóbulo caudado del hígado. En o cerca de la fisura del ligamento venoso descansa el plexo hepático. Ramificaciones de las ramas hepáticas se dirigen a través del plexo hepático hacia el aparato biliar, y descendiendo en el ligamento gastrohepático al plexo celiaco, antro pilórico, píloro, partes proximales del duodeno y el páncreas.

b) rama gástrica que es la continuación directa caudal del tronco vagal anterior a lo largo de la curvatura menor del estómago. Consiste en una serie de ramas encaminadas a formar un plexo situado en la cara anterior del cardias, fundus y la porción proximal del cuerpo del estómago, o bien, en vez de un plexo, un grupo de nervios en la superficie anterior del estómago. El nervio anterior de Latarjet corre a 1 cm. y paralelo a la curvatura menor del estómago y anterior a la arteria gástrica izquierda, da 1-7 ramas a la cara anterior del cuerpo del estómago antes de que finalice en 4-6 ramas terminales (pata de ganso) en la región de la incisura angularis. Normalmente finaliza con tres ramas terminales que se localizan a 8.5 +/- 1.01 cm., 7.2 +/- 0.83 cm. y 6.0 +/-

0.82 cm. respectivamente. Un dato de interés es que en un 92.5% de los casos, la rama proximal de esta "pata de ganso" inerva células parietales, por lo que durante una vagotomía supraselectiva debería seccionarse siempre esta rama (BRAGHETTO et al., 1987).

c) rama celiaca del tronco vagal anterior: representa una rama simple, muy fina comparada con la correspondiente rama del troco vagal posterior, pasa postero-inferiormente al tronco de la arteria gástrica izquierda y desciende a lo largo de ella hacia el plexo celiaco; aparece con muy poca frecuencia

3.C.2. Tronco vagal posterior: con un diámetro medio de 4.0 +/- 0.2 mm. no se presenta tan unido al tejido conectivo periesofágico como lo hace el tronco vagal anterior y es bastante frecuente encontrar esta rama en su porción subdiafragmática íntimamente relacionada a la aorta abdominal. El tronco vagal posterior da numerosas ramitas al tercio distal del esófago torácico y, como con el tronco anterior, algunas de estas ramas parecen atravesar la musculatura esofágica en dirección craneal. Termina dividiendose en:

a) rama celiaca del tronco vagal posterior: se compone de una banda de nervios periarteriales que discurren a lo largo del tronco de la arteria gástrica izquierda hacia el plexo celiaco. Este plexo tiene extensiones con cada uno de los vasos que nacen del eje celiaco, y de sus ramas. Algunas ramas cruzan el plexo y continúan a lo largo de la arteria hepática para distribuirse con sus ramas.

b) rama gastrica del tronco vagal posterior: es la continuación directa del tronco vagal posterior a lo largo de la curvatura menor del estómago. La más madial de sus ramas es el nervio posterior de Latarjet que tiene una distribución casi idéntica a la de la cara anterior. Discurre paralelo aproximadamente a 1 cm. de la curvatura menor y pasa posteriormente al tronco principal de la arteria gástrica izquierda se divide en 3-6 ramas a lo largo de la curvatura menor y finaliza dando 3-6 ramas terminales, "pata de ganso", en la cara posterior de la incisura angular. Excepcionalmente es posible encontrar un nervio de Latarjet posterior doble.

c) rama hepática del tronco vagal posterior: es muy poco frecuente encontrar esta rama que, cuando está presente, es más pequeña que la correspondiente del tronco vagal anterior, se dirige hacia la derecha junto con una fina rama hepática de la arteria gástrica izquierda, alcanzando el plexo hepático, bien directamente bien uniéndose a una rama hepática anterior.

VARIACION EN LA DISTRIBUCION DEL TRONCO VAGAL ANTERIOR EN EL HOMBRE

Figs. 3.A. - 3.E.

1.- Nervio Vago derecho

2.- Nervio Vago izquierdo

3.- Plexo esofágico anterior

4.- Tronco vagal anterior

5.- División hepática anterior

6.- Rama ascendente hacia el hígado

7.- Rama pilórica de la división hepática

8.- Plexo gástrico anterior

9.- Nervio anterior de Latarjet

10.- División celiaca anterior

D.- Diafragma

S.- División gástrica supradiafragmática

VARIACION EN LA DISTRIBUCION DEL TRONCO VAGAL POSTERIOR EN EL HOMBRE

Figs. 3.F. - 3.J.

1.- Nervio Vago derecho

2.- Nervio Vago izquierdo

3.- Plexo esofágico posterior

4.- Tronco vagal posterior

5.- División celiaca posterior

6.- Plexo gástrico posterior

7.- Nervio de Latarjet posterior

S.- División gástrica supradiafragmática

H.- División hepática posterior

P.- Rama pilórica de la división hepática anterior

Fig. 3,A.

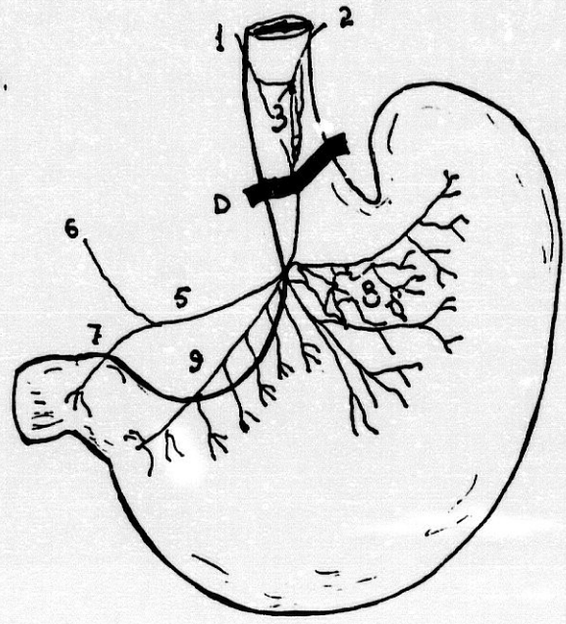


Fig. 3,A.- Presencia de un plexo gástrico anterior (patrón normal)

Fig. 3,B.

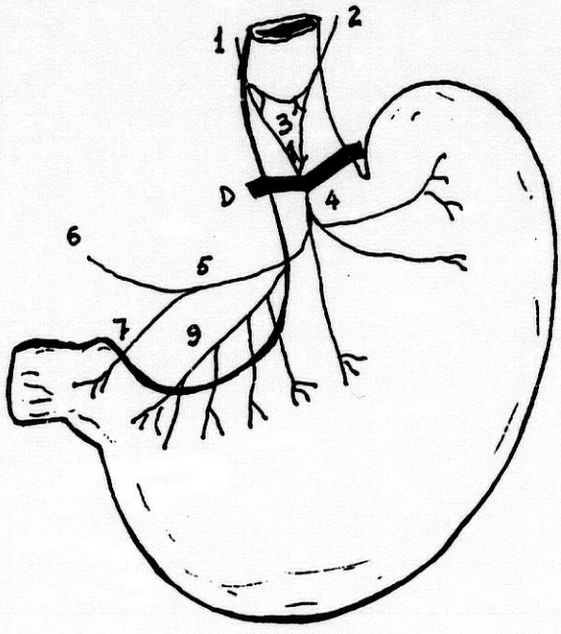


Fig. 3,B.- Ausencia de un plexo gástrico anterior

Fig. 3.C.

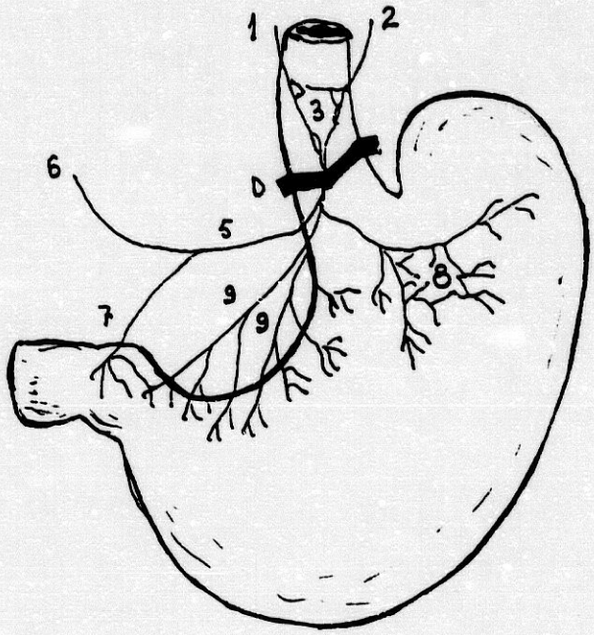


Fig. 3.C.- Nervio anterior de Latarjet doble

Fig. 3.D.

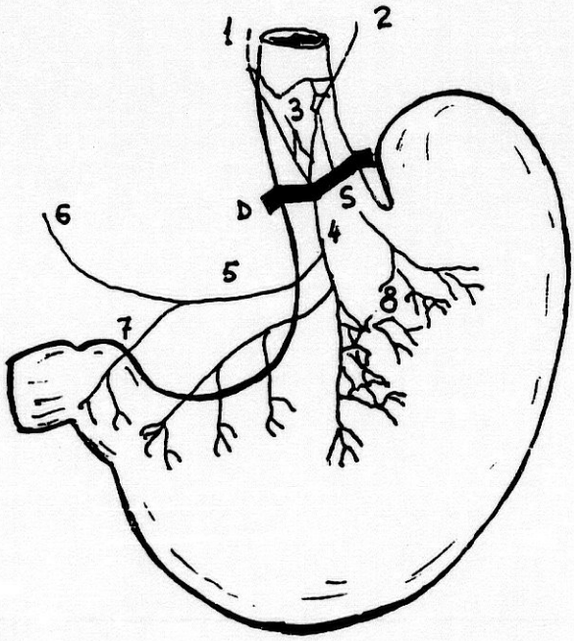


Fig. 3.D.- División gástrica supradiafragmática

Fig. 3,E.

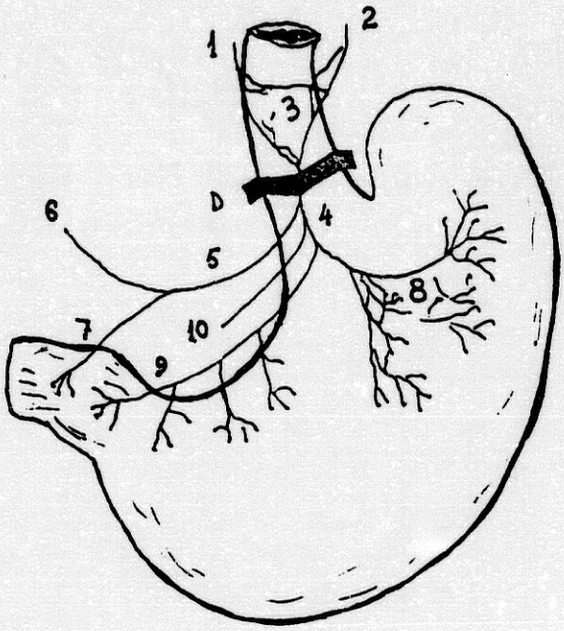


Fig. 3,E.- Rama celiaca anterior del tronco vagal anterior

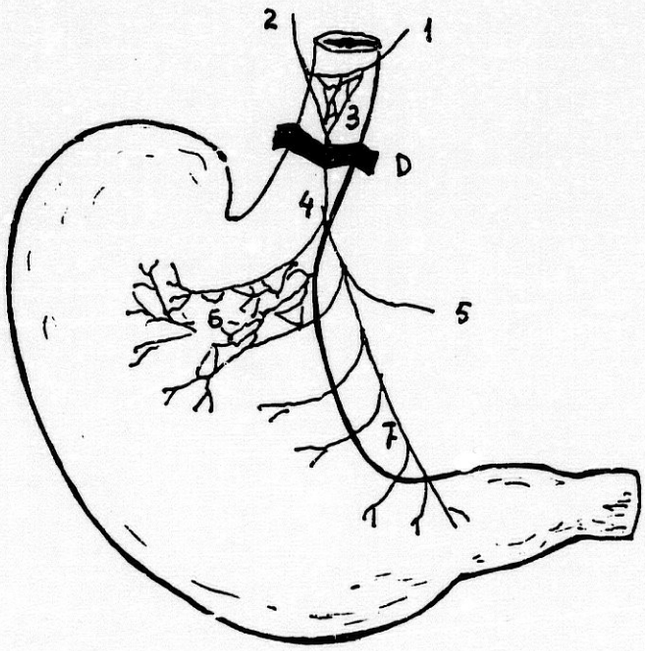


Fig. 3,F.

Fig. 3,F.- Presencia de un plexo gástrico posterior (patrón normal)

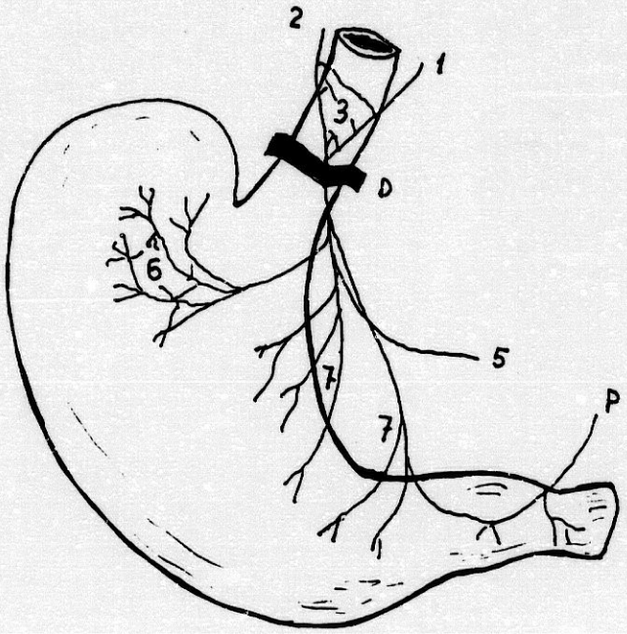


Fig. 3.G.

Fig. 3.G.- Nervio posterior de Latarjet doble

Fig. 3.H: Ausencia de un plexo gástrico posterior

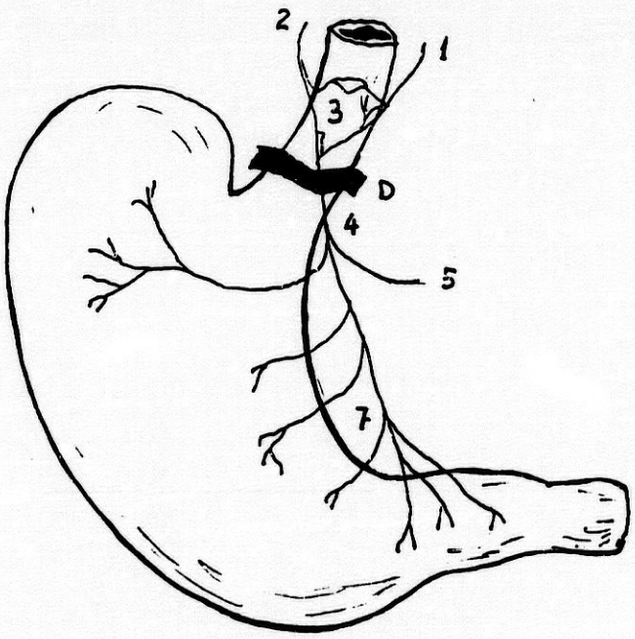


Fig. 3.H.

Fig. 3,I.

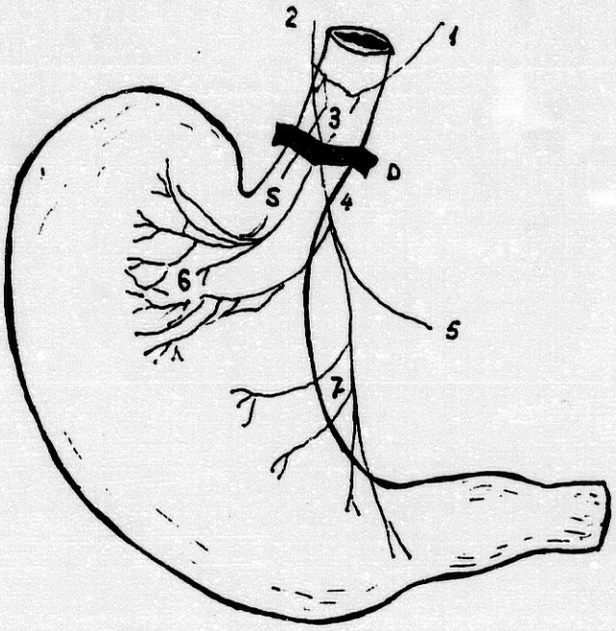
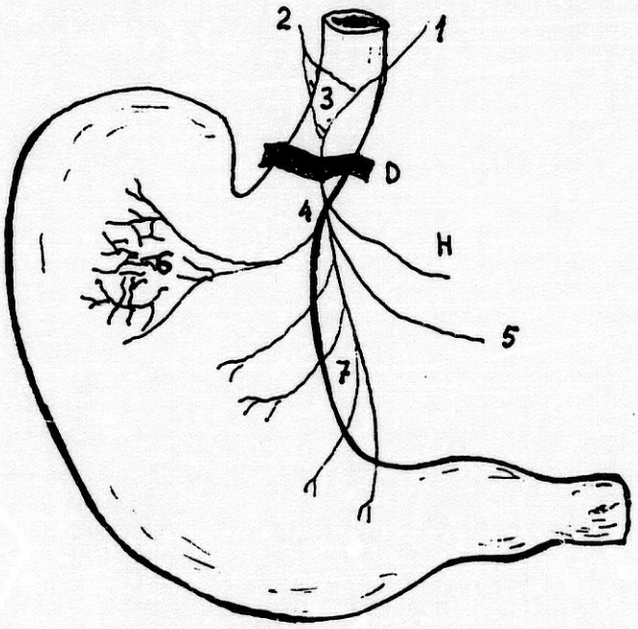


Fig. 3,I.- Rama gástrica supradiafragmática

Fig. 3,J.- Rama hepática posterior

Fig. 3,J.



3.D. En la rata, animal elegido para nuestro trabajo de investigación, la distribución del nervio vago es parecida a la de los humanos (LEGROS y GRIFFITH, 1969); (FIGURA 4). El 80% de las fibras vagales que entran en el abdomen en la rata son amielínicas (HOFFMAN y KUNTZ, 1957; SHAPIRO y MISELIS, 1985) al igual que ocurre en el hombre, donde el nervio vago es fundamentalmente amelínico (MACKAY y ANDREWS, 1983).

3.D.1. el nervio vago anterior se encuentra anterior al esófago, es bastante pequeño pero la arteria gástrica izquierda que lo acompaña ayuda a su identificación. Inmediatamente debajo del hiato esofágico se divide en sus ramas hepática y gástrica anterior.

3.D.1.a. La rama hepática discurre dentro del omentum menor debajo del lóbulo hepático hacia la porta. Ramas descendentes de esta división hepática hacia el píloro, que se encontraban presentes en perros y en el hombre, no se han podido demostrar en la rata.

3.D.1.b. La rama gástrica anterior desciende a lo largo de la curvatura menor en un curso idéntico al del nervio anterior de Latarjet en el hombre y en los perros; envía ramas a la cara anterior del estómago. Dentro de estas ramas se encuentra una rama única para el cuerpo gástrico, si bien también se ha descrito una rama accesoria para esta misma región gástrica que nacería a nivel de la porción terminal del esófago (BAPAT *et al.*, 1977)

3.D.2. El tronco vagal posterior discurre a la derecha y posterior al esófago, a pesar de su mayor longitud es más difícil de identificar que el tronco anterior pues se encuentra cubierto por una capa de grasa, y se divide en las ramas gástrica posterior y celiaca.

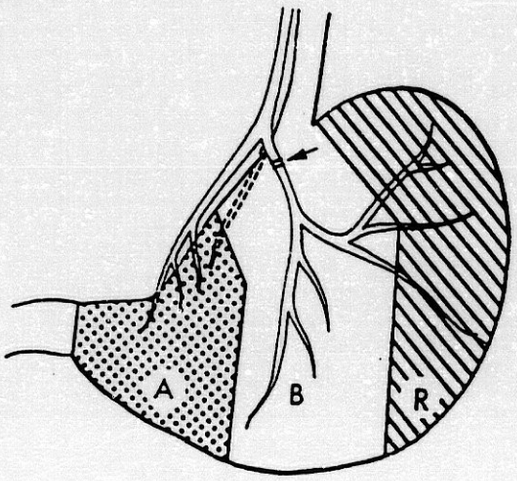
3.D.2.a. La rama gástrica posterior alcanza la curvatura menor del estómago en compañía de una rama descendente de la arteria gástrica izquierda. Como hace la rama gástrica anterior envía ramas a la pared posterior del estómago.

3.D.2.b. La división celiaca es relativamente extensa y corre hacia el plexo celiaco a lo largo de la arteria gástrica izquierda.

Esta descripción anatómica se completa con la realizada por POWLEY et al. (1983) quienes observan también una rama celiaca accesoria en el tronco vagal anterior que se origina justamente caudal a la rama hepática y se extiende primero lateralmente y luego dorsalmente mientras se dirige hacia abajo para salir del esófago justo antes de la separación de la rama celiaca del tronco posterior.

Como en el hombre, el estómago de la rata se encuentra irrigado por cuatro arterias principales, sin embargo cada una de estas ramas termina independientemente, sin esas extensas anastomosis en el plexo vascular submucoso que sí ocurren en el hombre.

Fig. 4



(Joffe y Bapat, 1979)

Fig. 4.- Distribución nerviosa en la cara anterior del estómago de la rata.

El nervio vago anterior se divide en una rama dirigida al antro y el píloro (A) y otra rama encaminada al rumen (R) y el cuerpo del estómago (B). En la cara posterior la distribución es similar. La flecha indica la zona que elegimos para realizar la vagotomía gástrica proximal en la rata.

CONFIGURACION HISTOLOGICA

1.- ESTRUCTURA DE LA PARED GASTRICA.-

Las cinco túnicas de la estructura básica de la pared del tubo digestivo, se encuentran también en el estómago, cualquiera que sea la región considerada (BLOOM y FAWCETT, 1983; HAM y CORMACK, 1983; POIRIER, 1978):

1.A. La mucosa está formada por un epitelio de superficie y un corion:

1.A.1. El epitelio de superficie es prismático simple, y está formado por un único tipo celular: las células cilíndricas mucosas (FIGURA 6.D.), iguales en toda la superficie del estómago, que descansan sobre una lámina basal y están unidas entre sí por sistemas de unión (zónula occludens, zónula adherens y desmosomas). Dichas células contienen gránulos de moco y presentan microvellosidades en su polo apical, poseen un núcleo redondeado con cromatina densa y sobre este núcleo se aprecia un aparato de Golgi que produce vacuolas con un contenido mucoso delimitadas por su membrana y que nunca se fusionan las unas con las otras y que son expulsadas por un mecanismo de exocitosis, así mismo, poseen mitocondrias en posición basal. Estas células se encuentran en continua renovación, pues se destruyen constantemente y son repuestas por multiplicaión de células epiteliales de la profundidad de las criptas, que ascienden por la pared de

las foveolas. Este epitelio se invagina frecuente y regularmente, formando depresiones regulares y más o menos marcadas, son las criptas primarias en las que desembocan las criptas secundarias y es en estas últimas donde desembocan las glándulas gástricas. Con estudios más minuciosos se ha conseguido calcular el número de criptas primarias (tres millones) y secundarias (quince millones).

1.A.2. El corion está constituido por un tejido conjuntivo laxo, rico en tejido linfoide difuso, con nódulos linfoides en su parte profunda. Contiene en su parte superficial glándulas cuyo aspecto y naturaleza difieren en función de la región considerada.

1.B. La muscularis-mucosa está formada por células musculares lisas dispuestas en dos capas:

a) Una capa longitudinal, externa

b) Una capa circular, interna, de la que se destacan finas ramificaciones que suben perpendicularmente por el corion hasta llegar a la superficie de la mucosa. Son de dos tipos: las prolongaciones menores se insinúan entre las glándulas en una longitud moderada; las prolongaciones mayores, más espesas, suben por el corion superficial y determinan a manera de retracciones localizadas de la mucosa, circunscribiendo pequeños territorios vagamente poligonales que hacen prominencia ligeramente en la superficie de la mucosa, los "lóbulos gástricos" o "áreas

gástricas", es probable que estas expansiones actúen facilitando, tras su contracción, el vaciamiento de las glándulas.

1.C. La submucosa. Está constituida por tejido conjuntivo que contiene algunas células adiposas y abundantes células cebadas, células linfoideas emigrantes y leucocitos eosinófilos, contiene también vasos sanguíneos, linfáticos y plexos venosos, pero carece de glándulas. Conforme vamos envejeciendo aparece un acúmulo de adipocitos en esta capa. Alberga el plexo submucoso de Meissner.

1.D. La muscular está formada por células musculares lisas dispuestas en tres capas:

a) La capa interna, oblicua.
b) La capa media, circular
c) La capa externa, longitudinal

Entre la capa muscular circular y la longitudinal se localiza el plexo mientérico gástrico o plexo de Aeurbach. La capa media es la más regularmente organizada de las tres; en el píloro forma un esfínter grueso y circular que contribuye a controlar la evacuación del estómago. El vaciamiento del estómago depende principalmente de la contracción de la musculatura gástrica. La pared del estómago se adapta al volumen de su contenido sin que se altere la presión en su cavidad.

1.E. La membrana serosa o peritoneo, que forma la capa más externa de la pared gástrica es muy delgada y está constituida por tejido conjuntivo laxo. Esta membrana se continúa con la serosa que recubre el epiplón mayor y el menor.

2.- VARIACIONES ESTRUCTURALES SEGUN LA REGION.-

2.A. Las zonas de paso:

2.A.1. El cardias, zona de paso entre el esófago y el estómago, se caracteriza por el paso brusco del epitelio pavimentoso estratificado no queratinizado del esófago al epitelio prismático simple con polo mucoso cerrado del estómago; y por la presencia en el corion de las glándulas cardiales gástricas (idénticas a las glándulas cardiales esofágicas), de glándulas mucosas y tubuloalveolares.

2.A.2. El píloro o canal pilórico, zona de paso entre el estómago y el duodeno, se caracteriza por el paso brusco de epitelio prismático simple con polo mucoso cerrado propio del estómago al epitelio prismático simple con enterocitos y células caliciformes del intestino; por la existencia a dicho nivel de algunas glándulas mucosas en la submucosa (continuación de las glándulas de Brunner del duodeno); y por el espesamiento localizado de la capa circular interna de la muscular, que constituye el esfínter pilórico.

2.B. El fundus y el cuerpo del estómago se caracterizan por la presencia de glándulas fúndicas en el corion de la mucosa. Se trata de glándulas tubulosas, rectas y alargadas; presentan una luz muy fina que desemboca en el fondo de las criptas (anchas y poco profundas a ese nivel) del epitelio de superficie.

3. VARIACIONES GLANDULARES SEGUN LA REGION.-

3.A. Glándulas de la región del cardias.- son glándulas pequeñas y compuestas de células mucosas, con un citoplasma pálido lo que sugiere un pobre actividad secretoria. En algunos sitios, algunas células parietales están dispersas entre las células glandulares.

3.B. Glándulas de la región fúndica.- las gládulas de esta región se encargan de producir prácticamente todas las enzimas y ácido clorhídrico que secreta el estómago; también producen algo de moco. Según STEVENS y LEBLOND (1953), las glándulas se pueden dividir en tres segmentos: la zona más profunda es la base; la zona media es el cuello y la zona superior el istmo. Varias de estas glándulas desembocan en una cripta:

- El istmo contiene dos tipos de células, las epiteliales superficiales y las parietales. Las primeras, que están a los lados de las criptas, poseen gran cantidad de moco en su polo apical. Entre las células mucosas superficiales del istmo están dispersas grandes células parietales.

- El cuello de una glándula gástrica está compuesto de células mucosas del cuello, intercaladas con células parietales.

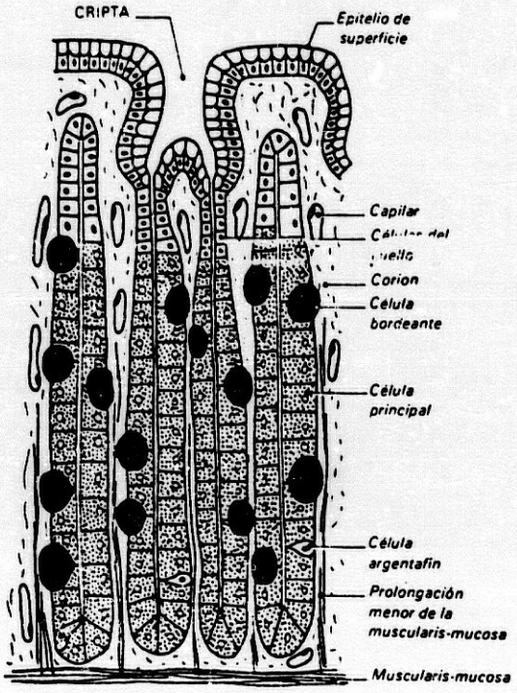
- La base de una glándula gástrica posee en su mayor parte células principales o de cimógeno, que poseen acúmulos de material basófilo en su citoplasma. Entre las células cimógenas están dispersas células parietales. No es difícil observar una célula parietal triangular dispuesta de tal forma, que una de sus tres caras esté sobre la membrana basal de la glándula, y las otras dos limiten con las bases de células principales vecinas.

3.C. Glándulas de la región antral.- se caracterizan por la presencia de glándulas pilóricas en el corion de la mucosa. Se trata de glándulas tubulosas contorneadas, cortas y tortuosas; poseen una luz ancha, que desemboca en el fondo de las criptas, profundas y estrechas a ese nivel, con las mismas modalidades que las glándulas fúndicas. Las glándulas pilóricas están formadas por dos tipos celulares:

- Las células mucosas, son las más numerosas, cúbicas o prismáticas, con núcleo basal aplanado y citoplasma que contiene granos de moco

- Las células endocrinas, que pertenecen al sistema APUD. Las células productoras de gastrina, o células G son las más numerosas. Son células con morfología triangular

Fig. 5



(Poirier, 1978)

Fig. 5: Esquema de las glándulas fúndicas del estómago

4.- TIPOS CELULARES.-

Las glándulas gástricas están constituidas por distintos tipos celulares (FIGURA 6):

4.A. Las células mucosas del cuello.- células cúbicas o prismáticas bajas, se localizan en la parte distal de la glándula y segregan un moco diferente del de las células del epitelio gástrico de

superficie; estas células también producen pepsinógeno (POIRIER, 1978). Por otra parte, dan origen al resto de las células glandulares y epiteliales, encontrándose en una etapa más indiferenciada. Con microscopio óptico son células con un citoplasma basófilo, moco en la parte apical y núcleo en la porción basal. Este moco es un mucopolisacárido ácido.

4.B. Las células principales, cimógenas o peptídicas.- son pequeñas células poliédricas. Con microscopio óptico presentan un núcleo basal, un citoplasma con basofilia importante mientras que en su parte apical su aspecto es reticulado o vacuolado. Con microscopio electrónico se observa el núcleo con cromatina y en la porción basal hay muchos ribosomas libres o bien asociados a membrana (RER), así mismo, poseen un aparato de Golgi en el polo supranuclear y gránulos de secreción proteica (granos de pepsinógeno) que se vierten merocrinamente en el polo apical de la célula, provisto de microvellosidades. Son las células más numerosas y revisten la mayor parte de la glándula fúndica (FIGURA 6.B.). Puesto que la pepsina actúa como un cofactor para la ulceración inducida por el ácido en el esófago, estómago y duodeno, haremos una pequeña reseña de la actividad fisiológica de la célula principal.

* Agentes que estimulan la adenilciclasa en estas células: secretina, VIP, toxina colérica y prostaglandinas interaccionan con receptores asociados al sistema adenilciclasa induciendo un incremento en la secreción de pepsinógeno en el cobayo. La adrenalina , noradrenalina y la forskolina incrementan la secreción de pepsinógeno a través del mismo sistema en glándulas del conejo.

* Agentes que inhiben la activación de la adenilciclasa: la somatostatina, el péptido YY y el neuropéptido Y disminuyen la secreción estimulada de pepsinógeno, pero no la basal, por un mecanismo que incluye la Proteina G inhibidora. El péptido YY y el neuropéptido Y modulan el acoplamiento entre los receptores de la secretina y el VIP con el sistema de la adenilciclasa

* Agentes que estimulan el recambio fosfolipídico: la interacción de la colecistoquinina, sus análogos gastrina I y II y diferentes agentes colinérgicos, tales como el carbacol, con los receptores de la célula principal estimulan la secreción de pepsinógeno induciendo una activación de fosfolipasas que causan un recambio fosfolipídico, generando inositol trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 estimula la secreción de calcio desde depósitos intracelulares, el DAG activa la protein-quinasa C.

El receptor muscarínico en la célula principal es del tipo M_{2c}. La bombesina y su análogo GRP (gastrin-realasing peptide) también estimulan la secreción de pepsinógeno en la célula principal (REFDERN et al., 1992).

Se describe también un efecto potenciador cuando se asocian dos agentes que actúan por sistemas diferentes más que cuando actúan a través del mismo sistema (RAUFMAN, 1992)

4.C. Las células parietales, bordeantes u oxínticas.- son unas células voluminosas que parecen haber sido rechazadas hacia la periferia del tubo glandular por las células principales. Contienen un núcleo central,

numerosísimas mitocondrias, voluminosas y esféricas, un aparato de Golgi poco desarrollado, abundantes vesículas pequeñas y claras, y toda una red de canalículos intraceluleres ramificados que desembocan en la luz del tubo glandular a nivel del polo apical de las células parietales. Son las encargadas de la secreción ácida. Su morfología ultraestructural varía según el estado de actividad en que se encuentre la célula (ITO et al., 1977). (FIGURA 6.A.).

4.D. Las células endocrinas.- Desde hace mucho tiempo se sabe que el citoplasma de algunas células del epitelio gástrico y del intestinal contienen gránulos capaces de reducir el nitrato de plata, y por esta razón recibieron el nombre de argentafines, también se les llama enterocromafines, porque son teñidas intensamente por los bicromatos (PARRA GERONA, 1986). Con técnicas de tinción con plata y por inmunocitoquímica, se pueden identificar diferentes tipos celulares endocrinos, así como su producto de secreción. Son células que no alcanzan la luz glandular, y que presentan una relación anatómica muy estrecha con las células contiguas no endocrinas. Estas características indican que se trata de células que no se ven influenciadas por el contenido luminal, y que tienen un mecanismo de funcionamiento de tipo paracrino. En la mucosa oxíntica del estomago humano se pueden identificar los siguientes tipos celulares:

* células enterocromafín-like (ECL) de contorno irregular que contienen grandes gránulos con un núcleo pequeño y denso situado de forma excéntrica , y gránulos densos de medio tamaño con una tosca estructura nuclear.

* células P, llamadas así por su similitud con las células endocrinas del pulmón, que contienen pequeños gránulos con un núcleo denso rodeado por un halo menos denso.

* células D, que almacenan somatostatina, con gránulos de tamaño intermedio, con núcleos homogéneos de media densidad, idénticos a los encontrados en el mismo tipo celular de los islotes pancreáticos. Estas células poseen extensas interdigitaciones de su membrana con las células vecinas. Su actividad se refleja por un aumento de la densidad de los gránulos secretores citoplasmáticos y un desplazamiento de estos gránulos hacia la porción basal de la célula (LAMBERTS et al., 1991).

* células enterocromafines (EC), almacenan 5-hidroxitriptamina, y se caracterizan por la presencia de gránulos densos y pleomórficos que muestran una morfología bicóncava.

* células D_1 que contienen gránulos densos más pequeños que los de las células D.

* células X, que contienen gránulos densos, grandes y redondos.

* céluas A que aparecen únicamente durante la etapa fetal en el hombre, producen glucagón, y contienen gránulos con un núcleo denso y excéntrico, idéntico al que encontramos en el mismo tipo celular de los islotes pancreáticos.

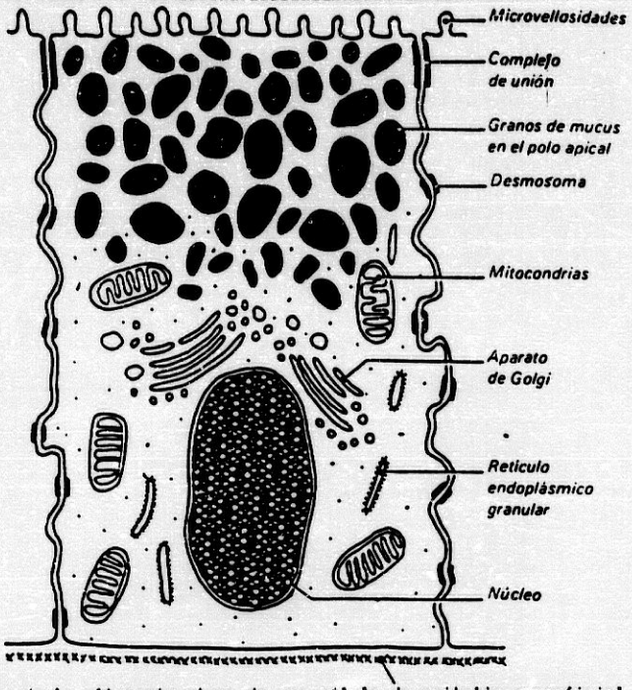
Desde un punto de vista cuantitativo, algunos de estos tipos celulares constituyen la gran mayoría de la población de células endocrinas de la mucosa oxíntica del estómago humano: las células ECL, P y D suman más del 75% (BORDI et al., 1989); las células ECL constituyen el 65%, las X el 25% y las D el 10% (SIMONSSON et al., 1988). La rata contiene proporcionalmente mayor número de células endocrinas que el hombre, sin embargo solo aparecen tres tipos: ECL, D y A-like. Las células EC (5-HT), ausentes en la mucosa de la rata, son muy numerosas en el conejo, apareciendo en cantidad intermedia en el hombre. Otros tipos celulares aparecen de forma permanente en todos los mamíferos como ocurre con las células ECL y D. En la mucosa antral humana se encuentra fundamentalmente células G (secretoras de gastrina), D y EC.

4.E.- Células caveoladas.- Están dispersas por el epitelio del estómago, intestino delgado y grueso; poseen una porción apical estrecha limitando con la luz y una base ancha en contacto con la membrana basal. Al M.O. presentan unos microvilli más largos que las células próximas; el citoplasma normalmente es pálido y contiene un grupo de fibrillas paralelas en la zona apical, cercano a las cuales hay unos pequeños espacios que podrían corresponder a las caveolas.

Al M.E., cada fibrilla está compuesta de filamentos rectos que se extienden desde el centro de una microvellosidad hacia la porción más profunda de la región supranuclear; con frecuencia aparecen microtúbulos asociados a estos filamentos. Un núcleo de gran densidad se localiza en la porción basal. FIGURA 6.C.

Las células caveoladas no son muy numerosas, suman menos del 1% de las células epiteliales en las criptas del colon descendente. Se pueden encontrar en las criptas intestinales entre células pobremente diferenciadas, y en la superficie del estómago e intestino entre células completamente diferenciadas. Puesto que no se han visto en mitosis, probablemente surgan por diferenciación de otras células epiteliales. (JOHNSON y YOUNG, 1968; NABEYAMA y LEBLOND; 1974)

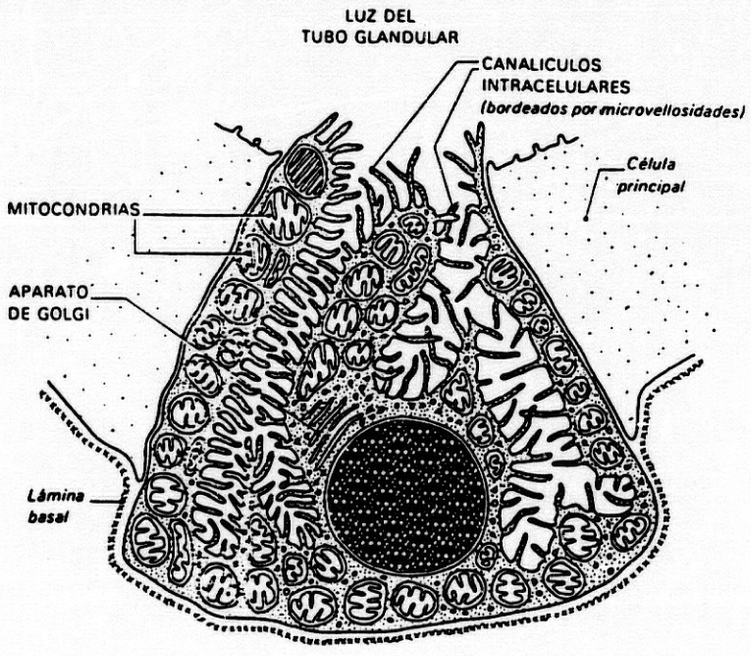
Fig. 6.D.



(Poirier, 1978).

Fig. 6.D.- Esquema de la ultraestructura de una célula de epitelio superficial.

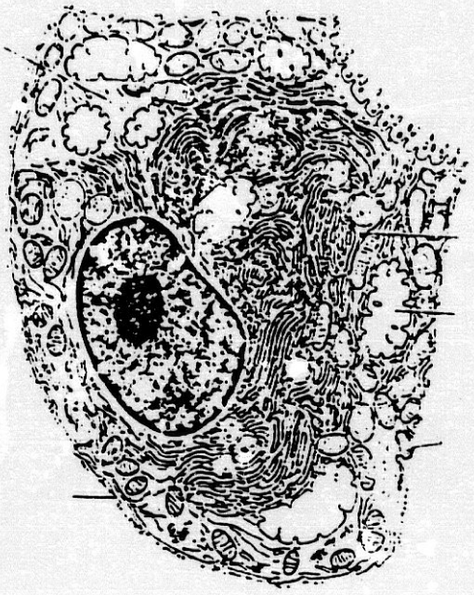
Fig. 6.Al.



(Poirier, 1978)

Fig. 6.Al.- Esquema que ilustra la ultraestructura de una célula oxíntica en estado activo de secreción.

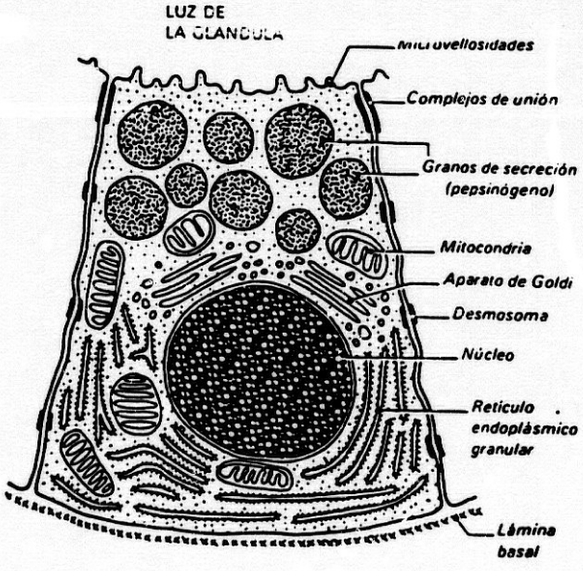
Fig. 6.A2.



(Ito et al., 1977)

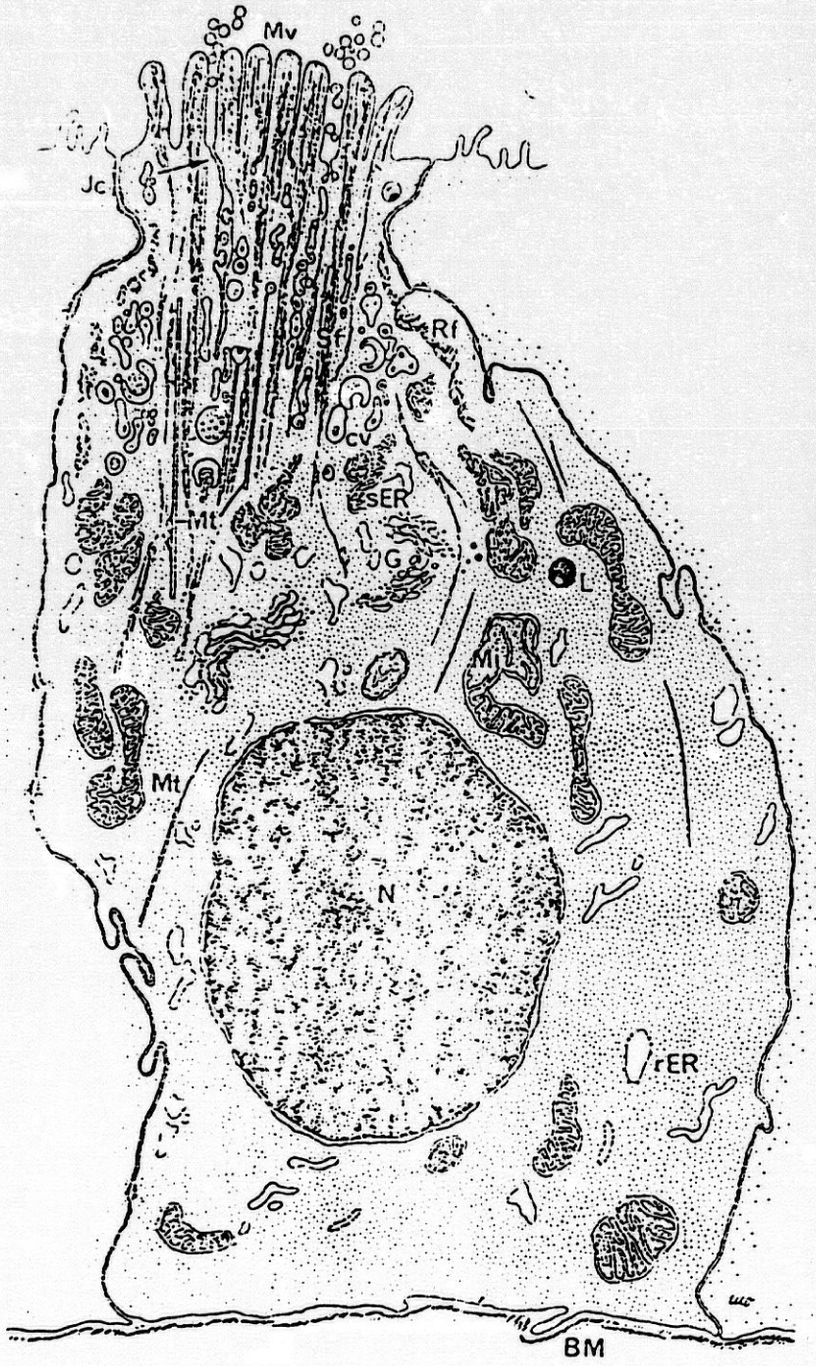
Fig. 6.A2.- Esquema que ilustra la ultraestructura de una célula oxíntica en estado inactivo.

Fig. 6.B.



(Poirier, 1978)

Fig. 6.B.- Esquema de la ultraestructura de una célula principal



(Nabayama y Young; 1974)

Fig. 6.C.- Esquema de la ultraestructura de una célula caveolada.

5.- ELEMENTOS NERVIOSOS INTRAMURALES GASTRICOS.-

5.A. Clasificación Histológica.-

La inervación intestinal ha sido objeto de una intensa investigación histológica desde que REMAK (1840,1852) observó la presencia de células ganglionares microscópicas con prolongaciones en la pared de la laringe y el estómago. MEISSNER (1857), BILLROTH (1858) y AUERBACH (1862,1864) hicieron exámenes más detallados de las capas submucosa, mucosa y muscular respectivamente en el intestino y descubrieron plexos nerviosos que eran similares en muchos aspectos a los elementos neuronales de cualquier zona del sistema nervioso autónomo (SCHOFIELD, 1960). La distribución topográfica de los elementos nerviosos intramurales gástricos y sus variaciones han sido ya descritos con gran exactitud y se distinguen (JABONERO, 1964):

- *Plexus subserosus*
- *Plexus myentericus* (AUERBACH), del que deriva el llamado *Plexus muscularis profundus*
- *Plexus entericus internus* (HENLE) situado en el límite entre submucosa y musculatura
- *Plexus submucosus* (MEISSNER) y
- *Plexus mucosus sive interglandularis.*

Esta descripción histológica ha sido objeto de múltiples estudios y modificaciones, de este modo GUNN (1968) describió un plexus submucoso donde encontraba, a su vez, dos plexos diferentes, uno externo, el plexo de

HENLE al que le atribuía una actividad motora, y uno interno, el plexo de MEISSNER, al que le atribuía una actividad sensitiva.

5.B. Clasificación Funcional.-

La anterior distribución o clasificación tiene, en general, escaso significado funcional. A las paredes del estómago, como a las del resto del tubo digestivo, llegan tres clases de fibras exógenas:

1) fibras vagales preganglionicas
2) fibras simpáticas postganglionicas
3) fibras sensitivas.

La inervación parece ser similar, en su organización, en todas las partes del tubo intestinal y consiste en: una inervación intrínseca y otra extrínseca; la primera está compuesta de neuronas y de sus fibras, localizadas en la pared intestinal; los nervios extrínsecos están representados por las fibras preganglionares del parasimpático y las postganglionares del simpático. Estas últimas alcanzan su destino partiendo del plexo celíaco y penetran en la pared por el mesenterio, junto con las ramas vasculares.

Entre las fibras circulares y longitudinales de la capa muscular externa se observan numerosos grupos de neuronas y haces de fibras nerviosas, que constituyen el plexo mientérico de Auerbach. En la submucosa, otros elementos similares forman el plexo submucoso de

Meissner. Estos plexos constituyen el mecanismo nervioso intrínseco de la pared.

DOGIEL (1895, 1896, 1899) clasificó las neuronas de la pared intestinal, en muestras teñidas con azul de metileno, de acuerdo con la longitud de sus prolongaciones. El pensó que las neuronas que poseían cortas prolongaciones (designadas tipo I) eran de naturaleza motora mientras que las neuronas con largas prolongaciones (tipo II) eran sensitivas. Según STOHR (1957) la mayor parte de las células del plexo de Meissner pertenecen al tipo I de Dogiel, esto es, al mismo tipo que la mayoría de las células del plexo de Auerbach. El resto de las células de ambos plexos son mono o bipolares y corresponden por lo tanto al tipo II de Dogiel. Este concepto de Dogiel de que las funciones motoras o sensitivas estaban en función de las características morfológicas recibió una pobre acogida (SCHOFIELD, 1960). GUNN (1968) hizo unas observaciones histológicas e histoquímicas en los plexos mientéricos y submucosos de algunos mamíferos. En ellos emplea técnicas de tinción de plata y también de acetilcolinesterasa con la finalidad de correlacionar la estructura con la función. Esta autora, con estas técnicas, consiguió distinguir dos tipos celulares, unas células grandes y otras pequeñas, que concuerdan con los resultados obtenidos por LEAMING y CAUNA (1961), aunque no puede ser equiparada inicialmente a la clasificación de Dogiel. Con la técnica de acetilcolinesterasa obtiene también una reacción variable en las células de ambos plexos. Finalmente con ambas técnicas llega a la conclusión de que el plexo interno de Meissner es un plexo aferente, que contiene células ganglionares que reciben conexiones sensitivas de la membrana mucosa y presumiblemente las

pasa a los plexos motores de Henle y Auerbach. Esta disposición en un plexo interno sensitivo conectado con plexos externos motores proporciona un sistema que podría explicar perfectamente un mecanismo de arcos reflejos. Hoy día se acepta que las células nerviosas de los ganglios entéricos están unidas por hacecillos de fibras nerviosas amielínicas, de origen tanto extrínseco como intrínseco. Estas células nerviosas adoptan dos formas pricipales. El primer tipo se observa exclusivamente en el plexo de Auerbach. Es una célula multipolar, con dendritas cortas que terminan en una arborización a modo de cepillo en los cuerpos celulares del tipo segundo y en el mismo ganglio. El cilindroeje puede seguirse a una distancia considerable a través de los ganglios adyacentes y se supone que establece conexiones con células del segundo tipo en otros ganglios. Estas neuronas son de asociación.

Las células del segundo tipo son mucho más numerosas y presentan una mayor variación morfológica. Sus dendritas varían de número y a menudo faltan. Estas células comienzan como terminaciones receptoras difusas en relación con las neuronas del primer y del mismo tipo en los ganglios de origen o en otros ganglios. El cilindroeje penetra en un haz de fibras y se divide; sus ramas terminan en las fibras circulares o longitudinales de la capa muscular externa y están en conexión con las células musculares lisas, de modo que las neuronas del segundo tipo son motrices. Las células del plexo de Auerbach inervan la capa muscular externa y las del plexo de Meissner la muscularis mucosae y los músculos de las vellosidades.

La mayoría de las fibras amielínicas que unen los ganglios, así como las fibras ganglionares, son prolongaciones de las neuronas entéricas. El resto está formado por fibras extrínsecas, principalmente de origen parasimpático, aunque en menor proporción también las hay del simpático. Las fibras del parasimpático terminan en forma de arborizaciones pericelulares en las células del segundo tipo de los ganglios entéricos. Las fibras simpáticas no se pueden distinguir de los cilindroejes de las células motrices en los haces de fibras y no parecen que entren en relación sináptica con las células nerviosas de los ganglios, sino que, al parecer, toman parte junto con los cilindroejes de las neuronas intrínsecas, en la formación de los plexos intramusculares y terminan en conexión con las células musculares. Las fibras musculares inervan, además, los vasos sanguíneos (BLOOM y FAWCETT, 1983).

Con el desarrollo del microscopio electrónico se ha conseguido evidenciar la presencia de abundantes fibras nerviosas, conteniendo axones y varicosidades en la lámina propia, también se han evidenciado terminaciones nerviosas conteniendo vesículas, neurotúbulos y mitocondrias en contacto directo con células parietales no observando ningún material de membrana en un espacio de 200 Å entre la membrana plasmática de las terminaciones nerviosas y las células parietales (LECHAGO y BARAJAS, 1976). Así mismo, se ha obtenido evidencia de que las células parietales están directamente inervadas por fibras vagales en la mucosa gástrica de los roedores y que tras una vagotomía los axones que inervan directamente estas células parietales sufren un proceso degenerativo (KALAHANIS et al., 1974)

FUNCION DE LA MUCOSA GASTRICA

El estómago es un órgano que posee funciones exocrinas y endocrinas. Aunque la espectativa de vida no se modifica por la gastrectomía total (siempre que se administre vitamina B_{12}), la función gastrointestinal normal se modifica tras esta intervención, y pocos cirujanos consideran al estómago como "innecesario". Debido a la secreción de ácido clorhídrico, es capaz de eliminar o inhibir el crecimiento de los gérmenes ingeridos. Los pacientes aclorhídricos, o los gastrectomizados, presentan una flora colónica anormal y pueden ser más susceptibles a ciertos tipos de enteritis infecciosas. Los alimentos y bebidas ingeridos son almacenados, mezclados y parcialmente digeridos en el estómago antes de pasar al intestino delgado, que es el principal órgano de digestión y absorción. El estómago también desempeña un importante papel en la determinación del hambre y la saciedad.

No obstante, la principal función de la mucosa gástrica, consiste en la secreción del jugo gástrico. Esta es la propiedad más característica del estómago, y en la cual intervienen una serie de factores estimulantes e inhibidores, que hacen de esta función un proceso extremadamente complejo.

El jugo gástrico se constituye por la suma de una serie de componentes, entre los cuales la secreción de ácido es la principal. Junto al componente ácido, se encuentran otra serie de constituyentes que se pueden englobar dentro del conjunto de una secreción alcalina o no ácida, y que

incluye dos grandes grupos de componentes: orgánicos, que comprenden el pepsinogeno, el moco, el factor intrinseco y las sustancias de los grupos sanguineos, así como una serie de elementos hormonales: e inorganicos, definidos por una serie de electrolitos.

Junto a esta función secretora, la mucosa gástrica realiza otra importante labor que podemos conceptuar con la denominación de **"barrera mucosa gástrica"**, término con el que se alude a determinados componentes estructurales que evitan e impiden que los hidrogeniones secretados como producto del jugo ácido, pasen desde la luz gástrica al interior de las células de la mucosa a pesar de la gran diferencia de concentración existente entre ambos compartimentos.

A continuación pasaremos a revisar todos estos elementos ya apuntados, y que integrados construyen el conjunto total de la función gástrica. Para ello nos basaremos en la descripción anatomo-histológica del capítulo anterior, como punto de referencia, ya que para entender la función ha sido necesario comenzar con algunas nociones sobre la estructura y la forma.

1. COMPOSICION DEL JUGO GASTRICO.

1.A. Secreción ácida gástrica.-

Las células parietales u oxínticas de las glándulas fúndicas sintetizan y liberan ácido clorhídrico. El proceso de secreción se efectúa en virtud de un mecanismo activo, que consume energía, y que consigue transportar H^+

en contra de un enorme gradiente de concentración que es por lo menos un millón de veces superior en el jugo gástrico que en la sangre que llega a las células parietales. El estudio con microscopio electrónico de las organelas citoplásmicas de estas células nos permite descubrir tres tipos de componentes esenciales:

- Por un lado, la elevada energía necesaria para la producción de ácido clorhídrico es suministrada por las mitocondrias, que se encuentran en una gran proporción en estas células oxínticas (un tercio de su volumen). Sólamente las células miocárdicas poseen mayor número de mitocondrias.

- Además de las mitocondrias, las células parietales se caracterizan por poseer tubulovesículas intracelulares donde se almacena el ácido sintetizado, y por canalículos secretores que se conforman por invaginaciones de la membrana celular y que se sitúan en el polo apical de la célula. En descanso o en secreción basal, los canalículos son estrechos y el citoplasma contiene numerosas túbulovesículas. Cuando la célula parietal es estimulada para secretar ácido, los canalículos se vuelven más anchos y se expanden, haciéndose más ramificados, mientras que la población tubulovesicular decrece marcadamente. Todos estos cambios remiten en cuanto el estímulo secretor desaparece o finaliza (JACOBS et al., 1986).

Como ya hemos apuntado, el carácter más sobresaliente del jugo gástrico es la enorme concentración de hidrogeniones (unos 160 mM/l -150-170 mM/l- o alrededor de 90 mEq/l) que acumula en la luz gástrica. Esta

producción de iones H^+, supone una concentración de aproximadamente tres millones de veces la existente en el plasma, que es de 0,00005 mM/l. Para conseguir este enorme gradiente entre el jugo gástrico y el torrente sanguíneo, se requiere el consumo de unas 1.500 cal/l de jugo secretado. Esta energía se obtiene mediante la fosforilación oxidativa de la glucosa y ácidos grasos, que producirán finalmente ATP (VARAS LORENZO, 1980).

El mecanismo bioquímico preciso por el que se produce el ácido clorhídrico no es enteramente conocido, pero se supone que se realiza en las siguientes etapas (Figura 7):

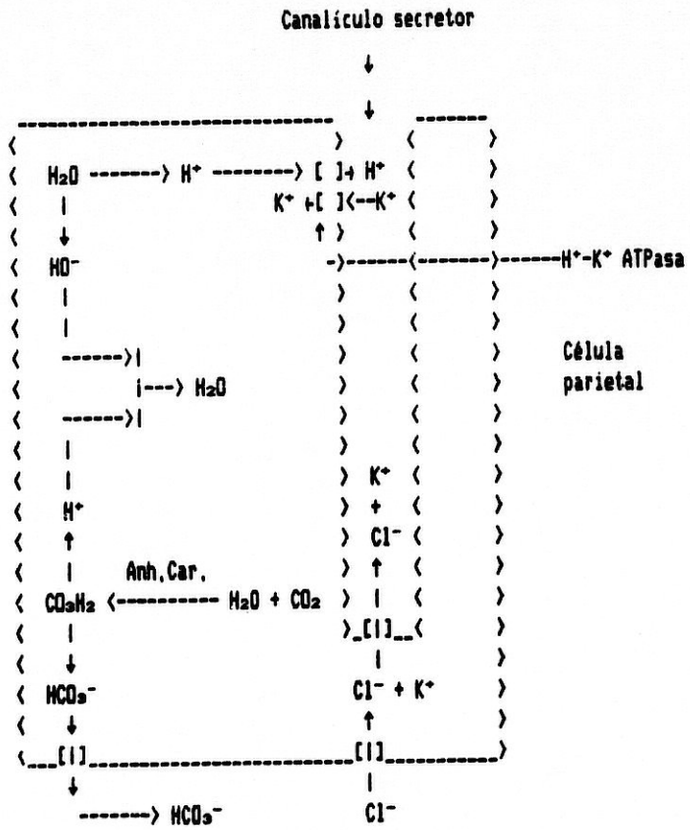


Figura 7.- Mecanismo de producción de ácido en la célula parietal

1. El ion cloruro es transportado activamente del citoplasma de las células oxínticas a la luz de los canalículos. Esto genera una diferencia de potencial, que provoca la difusión pasiva de iones potasio hacia los canalículos. Se ha propuesto que el Cl^- llega a la célula parietal por la existencia de un intercambiador de $Cl^-/HCO3^-$ que actuaría en paralelo con otro de Na^+/K^+, de forma que el paso del ion cloruro dependería del gradiente de sodio creado por la Na^+/K^+ ATPasa (VALENZUELA BARRANCO, 1990).

2. El agua se disocia en iones hidrógeno e iones hidroxilo en el citoplasma de las células parietales. Los hidrogeniones son intercambiados por iones de potasio mediante un proceso activo llevado a cabo por la H^+-K^+ ATPasa. Por tanto, se reabsorben los iones potasio que se intercambian por iones hidrógeno que pasan a ocupar su lugar en los canalículos. La existencia de los iones potasio en el exterior de la célula, está asegurada por la presencia de un cotransportador de ClK, que se inserta en la membrana secretoria de la célula al ser estimulada esta, y que proporciona K^+ a la superficie apical para ser cambiado con el H^+ (VALENZUELA BARRANCO, 1990).

3. El agua atraviesa la membrana celular hacia los canalículos, mediante un proceso de ósmosis.

4. El dióxido de carbono se combina con agua para formar ácido carbónico, proceso que es catalizado por la acción de la anhidrasa carbónica. El ácido carbónico, a su vez, se disocia en iones bicarbonato e

hidrógeno. El hidrogenión liberado se combina con el ion hidroxilo formado en la primera etapa para formar agua de nuevo. Mientras tanto, el bicarbonato sale de la célula hacia la sangre, con lo que se produce una alcalinización de la misma que se conoce con el nombre de **"marea alcalina"**. La importancia del dióxido de carbono en las reacciones químicas para formar el ácido clorhídrico, lo pone de manifiesto el hecho de que la inhibición de la anhidrasa carbónica con acetazolamida bloquea casi por completo la formación de ácido clorhídrico (GUYTON, 1983).

La puesta en marcha de todo este proceso, viene regulada por un complejo mecanismo de receptores de membrana que, al ser estimulados, activan una serie de fenómenos intracelulares que culminarán con la producción del ácido clorhídrico. Todo ello, así como la forma en que se interrelacionan las sustancias que inciden sobre la célula parietal, se estudiarán en un capítulo posterior.

1.B. Secreción no ácida gástrica.-

Como hemos señalado anteriormente, esta secreción está compuesta por una serie de elementos orgánicos y otra serie de elementos inorgánicos. Esta secreción también podríamos denominarla como secreción no parietal, como oposición a la secreción ácida o parietal. Efectivamente, ya que con la única excepción del factor intrínseco, que también es producido por las células parietales, el resto de los constituyentes del jugo gástrico son producidos fuera de estas células.

1.B.1. Componentes orgánicos.-

1.B.1.a.- Secreción de pepsinógeno.

La pepsina es producida por las células principales de las glándulas fúndicocorporales en forma de pepsinógeno inactivo. El ácido, en forma autocatalítica, convierte a las moléculas inactivas de pepsinógenos en pepsinas activas y también proporciona el pH óptimo requerido para la actividad de la pepsina. Esta se encuentra muy reducida en un pH mayor de 4.0, y se inactiva de forma irreversible a un pH alcalino o neutro. También la pepsina una vez activada, ejerce un proceso de retroalimentación positiva, por el que induce la activación del pepsinógeno. En realidad, el pepsinógeno no es otra cosa que la propia pepsina unida a un péptido inhibidor de la misma, y ambos se separan cuando el pH es el adecuado.

Los estímulos fisiológicos responsables de la liberación del pepsinógeno almacenado en las células principales son varios. El principal de ellos es la acetilcolina, pero también intervienen la gastrina, histamina y secretina. Todos ellos son liberados por la llegada de alimentos al estómago, y actúan de mediadores de la secreción pepsínica. Como nota añadida, hay que señalar que sólo la acetilcolina y la secretina potencian la síntesis de pepsinógeno además de estimular su secreción. Otras hormonas gastrointestinales como la colecistoquinina son capaces de hacer liberar pepsinógeno, a pesar de tener efecto inhibidor sobre la secreción ácida, situación en la que también se encuentra la secretina. Por otro lado, la acción del GIP, VIP y glucagón inhiben su liberación.

Existe una gran variedad de pepsinógenos en el jugo gástrico. De acuerdo con sus propiedades inmunológicas, los pepsinógenos han sido clasificados en dos grupos: el pepsinógeno I, que incluye cinco fracciones (pepsinógenos 1 al 5), y el pepsinógeno II, que incluye dos fracciones (pepsinógenos 6 y 7) (McGUIGAN, 1989ₐ). En la mucosa gástrica existen otras dos proteinasas aspárticas, las catepsinas D y E

El pepsinógeno I se sintetiza en las células principales y en las células mucosas del cuello de las glándulas fúndicas. El pepsinógeno II también se produce además de en esas células, en las células de las glándulas cardiales gástricas, en las glándulas pilóricas y en las glándulas de Brunner del duodeno proximal. Las catepsinas E se encuentran en las células epiteliales y, probablemente, desempeñe un importante papel en la proteolisis intracelular.

Tanto el pepsinógeno I como el II pueden absorberse a través del intestino, pasando a la sangre, pudiéndose localizar en el plasma, aunque sólo el pepsinógeno I es susceptible de ser filtrado por el glomérulo renal y de detectarse en la orina en forma de uropepsinógeno.

Mientras que los niveles urinarios de uropepsinógeno no guardan una buena correlación con la actividad secretoria gástrica, la concentración que el pepsinógeno plasmático pueda alcanzar, sí puede interrelacionarse con la secreción de ácido clorhídrico. Esto constituye desde el punto de vista clínico, un hecho interesante que puede ser aprovechado con fines diagnósticos, y que será comentado en un capítulo posterior.

1.B.1.b.- Secreción de moco.-

El moco gástrico es un material gelatinoso y adhesivo que reviste la superficie de la mucosa del estómago. Está constituido por glucoproteínas producidas y sintetizadas por las células superficiales de la mucosa gástrica, células mucosas de las glándulas cardiales y pilóricas, y por las células mucosas del cuello de las glándulas fúndicas.

El moco gástrico es un polímero que contiene cuatro subunidades proteínicas. Las moléculas de glucoproteína contienen un eje central de carácter proteico, sintetizado por el retículo endoplásmico de la célula, al cual se añaden unas cadenas laterales de hidratos de carbono a modo de ramificaciones, incorporadas en el aparato de Golgi. La despolimerización de las subunidades glucoproteicas del moco, que puede producirse por digestión péptica o por la ruptura de los puentes disulfuro, hace a la glucoproteína incapaz de formar un gel viscoso. Esta capa tiene un grosor variable que oscila alrededor de las 200 micras. El principal componente, como ya hemos indicado son las glucoproteínas neutras, que contienen ácido siálico y mucopolisacáridos, y retienen agua entre sus moléculas. La síntesis y liberación de moco puede inducirse por medio de estimulación nerviosa esplácnica o vagal, por medio de la aplicación tópica de acetilcolina y con la administración de secretina o prostaglandinas (PG).

Este moco sirve como una capa a través de la cual se reduce la difusión de ácido y de pepsina. Las células epiteliales superficiales gástricas secretan iones de bicarbonato que difunden a través de la capa

de gel mucoso. Este mecanismo provoca la aparición de un gradiente de iones H^+ entre la zona luminal gástrica y la superficie apical de las células del epitelio gástrico, de esta forma se consigue un ambiente especial en el que la vertiente epitelial de la capa de moco, aparece un pH casi neutro, mientras que en el lado luminal el pH es fuertemente ácido. Por medio de este mecanismo, el moco protege al epitelio de la acción corrosiva del ácido y de la pepsina. Esta capa de moco sería, por sí sola, incapaz de proteger el epitelio gástrico de superficie. Probablemente requiera de la secreción simultánea de bicarbonato para que se realice de forma efectiva su acción protectora.

1.B.1.c.- Secreción de factor intrínseco.-

El factor intrínseco es una glucoproteina de peso molecular elevado (cercano a los 50.000 Daltons), secretada por las células parietales, y que resulta imprescindible para la absorción de la vitamina B_{12} o cianocobalamina. El factor intrínseco se une a ella para formar un complejo, que se fija a nivel de un receptor específico situado en la mucosa del íleon terminal donde se produce su absorción.

Los agentes que estimulan la secreción de ácido gástrico también conducen a su producción. De esta forma la histamina y gastrina provocan su liberación, que se encuentra así estrechamente correlacionada con la secreción ácida.

1.B.1.d.- Antígenos de grupos sanguíneos.-

Entre los componentes orgánicos del jugo gástrico se encuentran también los antígenos de los grupos sanguíneos ABO. No todos los individuos los presentan, denominándose como sujetos "secretores" a aquellos que los poseen, y como "no secretores" a aquellos en los que no se detecta su presencia. El interés de todo esto radica en el hecho de que se ha observado, que los sujetos portadores del grupo sanguíneo O y el carácter "no secretor" padecen con más frecuencia úlcera duodenal. Se desconoce la causa de esta asociación, pero algunos autores apuntan hacia la posibilidad de que la secuencia de azúcares en la molécula de glucoproteina que actúa como determinante de la especificidad del antígeno, pudiera estar ligada a un posible efecto protector sobre el epitelio de la mucosa (MOSTACERO MIGUEL, 1986).

1.B.2.- Componentes inorgánicos.

Las células parietales secretan Cl^-, H^+ y K^+. Esta secreción parietal se mezcla con otra secreción de otras células gástricas o secreción no parietal que es practicamente idéntica al líquido extracelular, y que contiene mucho Na^+.

1.B.2.a.- Secreción de cloro.-

El ion Cl^- alcanza elevadas concentraciones en la secreción gástrica, debido entre otros factores a la existencia de una "bomba de cloro", que lo

transporta activamente. Por otro lado, el Cl^- difunde hacia la luz gástrica en un proceso que tiene el objeto de compensar la secreción de iones H^+, con el fin de conseguir un equilibrio de cargas eléctricas, de forma que cuanto mayor es la secreción ácida gástrica, mayor es la concentración de cloro en el jugo gástrico, que suele alcanzar unos valores medios de alrededor de 100 mEq./l. Ya hemos comentado también sus relaciones con el K^+, y la posible existencia de un intercambiador de Cl^-/HCO_3^- en la célula parietal.

1.B.2.b.- Secreción de sodio.-

El sodio del jugo gástrico aparece formando parte de la secreción no parietal de la mucosa gástrica, y además como producto de su difusión pasiva a través de esta mucosa. En el primer caso, el proceso es activo y se lleva a cabo por medio de la "bomba de sodio", que realiza un transporte activo trasladando al ion Na^+ desde el interior de la célula hasta la luz de la cavidad gástrica, proceso que se realiza en contra de gradiente. En el caso de la difusión pasiva, el Na^+ pasa desde el espacio extracelular hasta el intracelular y, desde aquí, hasta la vertiente luminal gástrica. En este último proceso, el Na^+ resulta intercambiado por iones H^+ que difunden pasivamente en sentido contrario. A esta difusión hacia el compartimento intracelular de los hidrogeniones se le conoce con el nombre de **retrodifusión de iones H^+**.

Como resultado de los procesos anteriores, la concentración media de sodio en el jugo gástrico suele ser de unos 65 mEq./l, cifra que puede

incrementarse en condiciones de máxima secreción ácida.

1.B.2.c.- Secreción de potasio.-

El ion K^+ se comporta de forma análoga a como lo hace el ion Na^+, difunde de manera pasiva hacia la luz gástrica a partir del compartimento extracelular, y es intercambiado activamente por el sodio que sale de la célula por la acción de la "bomba de sodio". Este intercambiador de Na^+/K^+, muy probablemente localizado en la membrana laterobasal, regula el pH intracelular de las células de superficie del estómago (KANEKO et al., 1992). Su concentración en mEq./l es de 12 en el jugo gástrico.

1.B.2.d.- Secreción de agua.-

El agua llega hasta la cavidad gástrica por dos mecanismos. Por un lado, el gradiente de presión hidrostática existente entre el compartimento vascular y el intracelular facilita su entrada en este último. Y por otro, el proceso de secreción activa de iones, provoca un aumento en la presión osmótica, debido a la diferencia de concentración de iones entre el espacio intracelular y la luz gástrica, de forma que el agua es arrastrada para formar parte del jugo gástrico.

1.B.2.e.- Secreción alcalina.-

Actualmente se ha logrado demostrar, que la mucosa fúndica, antral y duodenal proximal pueden secretar álcalis de forma activa. Esta secreción

alcalina de la mucosa gastroduodenal ha sido demostrada en varias especies, incluyendo recientemente al hombre, y ha resultado ser un proceso activo que contribuye a los mecanismos de defensa de la mucosa, particularmente contra el ácido luminal, ya que se ha demostrado que el pH luminal descendido, estimula la secreción alcalina en el estómago y duodeno. En ambas regiones se han obtenido evidencias que indican, que la alcalinización luminal no es el simple resultado de la difusión pasiva de HCO_3^- desde la mucosa hacia la luz del tubo digestivo, sino que existe alguna forma de estimulación refleja para secretar bicarbonato activamente en respuesta a un bajo pH (WILKES et al., 1988).

Probablemente en este proceso, juegue un papel destacado la anhidrasa carbónica aportando iones bicarbonato que serían intercambiados por iones cloro a través de la membrana celular. También se sugiere la intervención de prostaglandinas en este mecanismo, ya que los antiinflamatorios esteroideos inhiben esta secreción. Además de las prostaglandinas, el vago jugaría también un papel importante, ya que durante la fase cefálica de la secreción gástrica, algunos estudios demuestran que el incremento que sufre la secreción de bicarbonato ocurre paralelo al incremento de la secreción ácida. Puede, por tanto, considerarse como una respuesta fisiológica para reforzar la barrera protectora moco-bicarbonato. Esta respuesta podría ser estimulada por el vago, actuando a través de receptores muscarínicos, y sería independiente de la presencia de hidrogeniones en el estómago y del sistema de las prostaglandinas (FORSELL et al., 1985).

In vitro, el calcio, el carbacol, el glucagón, las PGs y el dibutiril

GMPc son estimulantes de la secreción gástrica de bicarbonato, mientras que el ácido acetilsalicílico, el etanol, la indometacina, la parathormona y los agonistas alfaadrenérgicos son inhibidores. La secretina ha mostrado ser estimulante de la secreción de bicarbonato en los humanos. Los estimulantes de la secreción de bicarbonato a nivel duodenal son el glucagón, el AMPc y los péptidos inhibidores gástricos (GIP). La secreción de bicarbonato es inhibida por: los agonistas alfa-adrenérgicos, la acetazolamida, los salicilatos, el etanol, el fenclofenac, el taurocolato y la hormona paratiroidea. De cualquier forma es muy posible que el pH intragástrico actúe de regulador de esta secreción alcalina, de manera que ésta sería máxima cuanto menor fuera el pH. Además de este efecto ejercido por la acidez luminal, el vago, y el sistema de las prostaglandinas completarían el mecanismo involucrado en la regulación de esta secreción (FELDMAN et al., 1983).

Un dato más en relación a estos mecanismos, ha sido la observación de que animales de experimentación sometidos a estrés, redujeron su producción basal de bicarbonato por un mecanismo que podría estar relacionado con una disminución del flujo sanguíneo y de la síntesis de prostaglandinas (TAKEUCHI et al., 1990).

El papel que pueda desempeñar esta secreción alcalina es dudoso, su acción más probable sería la de contribuir a formar el gradiente de pH a ambos lados de la capa de moco que recubre al epitelio de la mucosa.

2. BARRERA MUCOSA GASTRICA.

Ya se ha aludido a la elevada diferencia de concentración que se establece entre la luz de la cavidad gástrica, y el compartimento plasmático. En circunstancias normales, y si no hubiera un mecanismo que lo impidiese, debería de producirse una difusión masiva de iones H^+ hacia los espacios intersticiales y al torrente sanguíneo, con la consiguiente digestión proteolítica de la mucosa gástrica. Se ha demostrado experimentalmente que la acidificación luminal a pH 2 afecta de forma adversa a la mucosa (función secretora y características eléctricas), induciendo una ruptura de la barrera mucosa con lesión de las células parietales (VISVANATHAN, 1992). Sin embargo, esto no es así, ya que la mucosa gástrica posee una serie de mecanismos que le permiten mantener el gradiente de concentración de hidrogeniones, sin resultar lesionada.

Davenport desarrolló el concepto de ***"barrera mucosa"***, definiéndolo como *"una propiedad de la mucosa gástrica que impide la difusión de ácido desde la luz hasta el interior de la mucosa e impide la difusión del ión sodio desde el espacio intersticial hasta la luz gástrica"*. Igualmente, Davenport interpretó que esta característica se situaba en la membrana plasmática apical de las células epiteliales superficiales y en las uniones intercelulares (DAVENPORT et al., 1964).

Actualmente, este planteamiento iniciado por Davenport, no es considerado como un concepto anatómico, sino como un concepto funcional en el que en la integridad de la barrera mucosa gástrica, estarían implicados

todos los mecanismos defensivos que la mucosa puede exhibir. Esto es: secreción de moco, secreción alcalina, barrera formada por el moco más los álcalis (bicarbonato), regeneración celular, flujo sanguíneo mucoso y una serie de mecanismos de citoprotección.

En condiciones normales, la barrera mucosa muestra una permeabilidad escasa a los hidrogeniones, ya que los canales iónicos de la membrana celular son muy pequeños y las fuertes uniones intercelulares son muy compactas. El bombeo de iones Cl^- e H^+ hacia la luz gástrica, y de Na^+ desde la luz gástrica al plasma, proporciona un mecanismo de protección a la mucosa de carácter funcional (SAINZ SAMITIER et al., 1986).

La permeabilidad de la barrera puede estar alterada por la acción de diversas sustancias. Así, las prostaglandinas formadas localmente aumentan el carácter protector de la barrera, ya que estimulan la síntesis de moco, participan en la síntesis activa de bicarbonato, estimulan la bomba de sodio, estabilizan las membranas lisosómicas y aumentan el flujo sanguíneo mucoso por su efecto vasodilatador, además de disminuir la secreción de H^+. Por todos estos efectos, ultimamente se ha señalado a las prostaglandinas como agentes citoprotectores, entendiéndose esta propiedad como *"la capacidad de proteger la mucosa gástrica contra la acción de diversos agentes nocivos por un mecanismo independiente de la secreción ácida"*.

Otras sustancias que pueden ser ingeridas o secretadas a la cavidad gástrica, pueden disminuir el poder de la barrera defensiva. Tal es el caso

de las sales biliares, ácidos (acetil-salicílico, acético), alcohol, etc. El poder nocivo de todos estos agentes, radica en su capacidad para aumentar el tamaño de los canales iónicos de la membrana celular y debilitar las uniones intercelulares, con lo cual se aumenta la permeabilidad de la barrera, y disminuye la concentración luminal de H^+ y aumenta la de Na^+ (SAINZ SAMITIER et al., 1986).

En estrecha colaboración con el mecanismo de bombeo de iones de la mucosa, hay que señalar el efecto protector ejercido por la capa de moco (SLOMIANY et al., 1985), efecto que se ve potenciado por la secreción alcalina producida por el estómago (ver apartado 1.B.2.e.-, pág. 62). Efectivamente, el bicarbonato secretado por el epitelio difunde hacia la luz gástrica. De esta forma aparece un gradiente de pH entre la superficie luminal del moco y la membrana apical del epitelio. Debido a su viscosidad y espesor, el moco proporcionaría un soporte para que el bicarbonato pudiera ejercer una acción de neutralización de los hidrogeniones difundidos a través de la capa de moco. Sin embargo, este mecanismo, que en teoría es muy bueno, posee una efectividad no muy elevada, ya que su capacidad para resistir al ácido es limitada.

Diversos estudios han mostrado también que el moco gástrico es el substrato sobre el que actuarían ciertos agentes patógenos, como es el caso del *Helicobacter pylori* (antes *Campylobacter*), microorganismo muy asociado a la gastritis histológica y a la enfermedad ulcerosa péptica, y que produciría enzimas que degradarían al moco, facilitando así la agresión a la mucosa (MARSHALL, 1988; THOMSEN et al., 1989; FOX et al.,1990). El H.

Pylori se sitúa por debajo del moco gástrico y en íntimo contacto con las células mucosas gástricas, con predilección por las uniones intercelulares. Se cree que pudiera degradar la glucoproteína del moco y alterar la viscosidad de la barrera mucosa. Además produce una citotoxina causante de determinados efectos citopáticos, particularmente vacuolización intracelular. La ureasa del H. Pylori es otro posible factor patogénico; la rápida hidrólisis de la urea daría lugar a un gradiente de amonio en la mucosa, lo que supondría un incremento del pH de la superficie epitelial y cambios en el gradiente de la mucosa. En pacientes con úlcera duodenal, la eliminación del H. Pylori induce un incremento de las células inmunorreactivas a la SMT, lo que parece indicar que en estos enfermos, la función gástrica está desinhibida por una supresión de la SMT mucosa (MOSS et al., 1992). Todas estas alteraciones facilitarían la retrodifusión de los H^+, ya que provocarían una hiperclorhidria local y como consecuencia una ulceración.

Tras esta primera línea defensiva moco-alcalina, el epitelio de la mucosa se va a erigir en un segundo baluarte o línea de defensa frente a la acción del ácido. Las células constituyentes de este epitelio, se encuentran unidas entre sí por firmes complejos de unión de disposición apical y por uniones intermedias en la zona media. Todas ellas forman una monocapa de células epiteliales cilíndricas que parecen poseer una resistencia específica frente al ácido. Dos circunstancias parecen materializar esta resistencia: los fosfolípidos existentes en la membrana plasmática, que constituirían una capa hidrófoba, y los potentes complejos de unión intercelulares, que disminuyen la retrodifusión de hidrogeniones. Además de esta propiedad específica, el epitelio cuenta con una gran capacidad

reparativa que le permite reconstruir una lesión en la monocapa o una pérdida celular en un tiempo mínimo, que puede ser incluso de minutos. Una serie de factores favorecen la reparación epitelial: correcta vascularización del tejido; un pH superior a 4; presencia de prostaglandinas ya apuntada; y la acción trófica ejercida por la gastrina (REES, 1987).

Finalmente, completando el espectro de mecanismos que conforman la barrera mucosa, hay que señalar que un flujo sanguíneo adecuado, que aporte el oxígeno y glucosa necesarios para las intensas funciones metabólicas gástricas, contribuirá a la defensa del epitelio. Por otro lado, se ha comprobado que al lesionar tópicamente la mucosa, el flujo sanguíneo aumenta en esa zona para tamponar el ácido que se pierde por retrodifusión, de forma que un flujo sanguíneo disminuido eleva la cantidad de ácido presente en la zona en cuestión y favorece la aparición del daño duodenal (SCREMIN et al., 1990). De todo esto se puede concluir que una disminución del flujo puede no producir *"per se"* una lesión en la mucosa, pero puede favorecer la lesión en presencia de otros agentes lesivos. Uno de los aspectos más importantes del flujo sanguíneo de la mucosa, en cuanto a su participación en los mecanismos de defensa, es el relacionado con la secreción de bicarbonato. El flujo sanguíneo parece correlacionarse con la secreción de este ión, y la capacidad de la circulación de la mucosa gástrica para transportar bicarbonato hasta su superficie puede que sea una de las máximas funciones del flujo sanguíneo en el mantenimiento de su integridad.

Además de todo ello, se ha puesto de manifiesto también que la vascularización gástrica podría jugar un papel importante en la génesis de la enfermedad ulcerosa, ya que se ha podido demostrar que muchas arterias de la mucosa se comportan como arterias terminales, y que su lesión o su oclusión provocada por la contracción de la musculatura gástrica y de la muscularis mucosae dejarían transitoriamente zonas de isquemia, que podrían ser posteriormente el asiento de úlceras crónicas o agudas (PIASECKI et al., 1989).

La estimulación vagal, la histamina, la gastrina y algunas prostaglandinas incrementan el flujo sanguíneo de la mucosa, debido con toda probabilidad a su efecto directo o indirecto sobre las arteriolas de la submucosa. La vagotomía disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa

A modo de conclusión podemos decir que el poder defensivo de la *"barrera mucosa gástrica"*, no reside en una función o carácter anatómico específicos del epitelio del estómago, sino que es la conjunción de una serie de mecanismos de acción la que dota a esta mucosa del carácter de barrera defensiva.

3. REGULACION DEL MECANISMO DE PRODUCCION DE ACIDO EN LA CELULA PARIETAL.

3.A.- Receptores de la célula parietal.-

Hasta el momento se han identificado cuatro tipos de receptores sobre

la célula parietal: receptores para gastrina, acetilcolina e histamina, cuya activación conduce a la estimulación de la secreción ácida; y receptores para las prostaglandinas de la serie E, cuya activación conduce a la inhibición de la misma.

3.A.1.- Receptores de gastrina.-

La gastrina ha sido considerada el estímulo más importante de la secreción ácida hasta el descubrimiento de los receptores H_2 y sus antagonistas selectivos que pueden bloquear *in vivo* la secreción ácida inducida por una amplia variedad de estímulos, indicando que la histamina, más que la gastrina, es la que posee un papel clave a nivel de la célula parietal.

La gastrina posee receptores específicos en la membrana de la célula parietal demostrados mediante técnicas de unión de gastrina marcada en células parietales en el perro (SOLL et al., 1984). También se ha obtenido la evidencia de que las células productoras de somatostatina poseen receptores gastrinérgicos, y en el mismo sentido, se piensa que existen receptores de gastrina también sobre los mastocitos y las células ECL que producen histamina, ya que los efectos de la hipergastrinemia sobre estas últimas así lo parecen indicar, habiéndose demostrado que las células ECL responden a la gastrina incrementando la secreción y síntesis de histamina, tanto por un incremento en la actividad histidin-decarboxilasa, como por un aumento o proliferación de células ECL (SOLL et al., 1984; LARSSON et al., 1986; BERTACCINI et al., 1988; CHUANG et al., 1991;

HAKANSON y SUNDLER, 1991; COURILLON-MALLET et al., 1992). La existencia de todos estos receptores podrían explicar los múltipes efectos atribuidos a la gastrina: niveles de histamina, de SMT, funciones secretoras, de crecimiento mucoso y de diferenciación.

La gastrina regula el número de sus receptores en el sentido de incrementarlo, al contrario del efecto ejercido por otras sustancias agonistas sobre sus propios receptores como la insulina o la hormona del crecimiento. Probablemente este fenómeno lo realiza incrementando la síntesis de proteinas. De igual modo, algunos investigadores han podido demostrar en animales de experimentación, un ritmo circadiano en el número de receptores, relacionado con la ingesta de comida (JOHNSON, 1983; RUBIN et al., 1988).

3.A.2. Receptores muscarínicos.-

Desde hace mucho tiempo se sabe de la presencia de receptores muscarínicos en la célula parietal estimulados por la acetilcolina y bloqueados por la atropina. Sin embargo, en los últimos años se ha introducido una subclasificación que los divide en muscarínicos M_1, situados en los gánglios del sistema autónomo; y en M_2 situados en órganos efectores (músculo liso y corazón) y en terminaciones nerviosas, en función de la alta o baja afinidad, respectivamente, que la pirenzepina exhibiera ante ellos. En relación a esta subclasificación, los receptores muscarínicos situados en la célula parietal, y que median la secreción ácida gástrica estimulada por el vago, se ha considerado que son de tipo M_1.

Con la introducción de la telenzepina, fármaco más potente que la pirenzepina, se pudieron observar nuevos tipos de afinidades entre los receptores M_1 y M_2. Y muy recientemente, mediante técnicas de clonación y de análisis de la secuencia de genes que codifican estos receptores, se han llegado a identificar hasta cinco subtipos de receptores muscarínicos. En base a esta reclasificación, algunos estudios consideran que los receptores muscarínicos de la célula parietal son de tipo M_3 (HOLTMANN et al., 1990; PFEIFFER et al., 1990; WILKES et al., 1991; KAJIMURA et al., 1992; LEONARD et al., 1992).

Paralelamente al descubrimiento de los diferentes tipos de receptores muscarínicos, se han ido desarrollando diferentes antagonistas para los mismos: Hexahidrosiladifenidol es un anti-M_3 específico, el AF-DX 116 es un antagonista M_2 de baja afinidad y la pirenzepina que es anti M_1 de afinidad intermedia. No se conocen antagonistas para los receptores M_4 ni M_5. Con el empleo de estos antagonistas se han podido localizar receptores M_1 y M_2 en el cerebro y corazón; y M_3 en la célula parietal de múltiples especies. La estimulación de la secreción ácida gástrica puede ser por M_3 y por M_5, aunque falta confirmación por cerecer de antagonista específico del M_5.

Independientemente del subtipo exhibido, la célula parietal posee receptores muscarínicos, que son estimulados por la acetilcolina liberada por las terminaciones vagales. La respuesta funcional es absolutamente dependiente del calcio externo, y del trasiego intracelualar de este ión. La afinidad de los receptores muscarínicos por su agonistas se influye por el

complejo Proteina-G, de hecho, los receptores M_3, bien tienen dos estados diferentes de afinidad en su unión a la Proteina G, bien se unen a dos Proteinas G diferentes: alta afinidad a la Proteina G-1 que estimula la entrada de calcio, y baja afinidad a la Proteina G-2 que activa la fosfolipasa C//fosfatidilinositol 4-5 bifosfato que favorece la secreción pero no la entrada de calcio (KAJIMURA et al., 1992). Junto a la célula parietal, las células principales, células productoras de somatostatina y de gastrina, y las células ECL que almacenan histamina, presentan receptores a acetilcolina (CHAN et al., 1988). No obstante, la estimulación del nervio vago eleva poco los niveles de histamina, por lo que la estimulación ácida por el vago es principalmente por un efecto directo (SANDVIK y WALDUM, 1991).

3.A.3. Receptores histaminérgicos H_2.-

El papel de la histamina en la regulación de la secreción ácida gástrica ha sido controvertido durante mucho tiempo. La demostración de la existencia de receptores histamínicos H_2 en la célula parietal, ofreció la posibilidad de bloquearlos mediante antagonistas selectivos, e inhibir así la secreción ácida, abriendo, de este modo, la era moderna en el tratamiento de la úlcera péptica.

Otro punto de interés ha sido la interdependencia entre la histamina y los receptores para acetilcolina y gastrina en la célula parietal, que ha llevado a proponer la hipótesis de que la histamina podría actuar como un mediador final común (GROSSMAN et al., 1974). En la actualidad hay dos

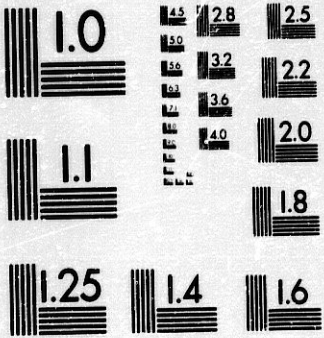
hipótesis que explican este mecanismo:

a) Hipótesis permisiva o de la interacción: La acetilcolina y la gastrina actúan sobre sus propios receptores, y su eficacia se ve potenciada al interaccionar con los receptores de la histamina (SOLL, 1978).

b) Hipótesis de transmisión o del mediador: La principal acción de la acetilcolina y la gastrina sería liberar histamina de fuentes endógenas, además de actúar sobre sus propios receptores específicos (SANDVIK et al., 1987; LÖNROTH et al., 1990)

En la actualidad, ambas hipótesis son perfectamente compatibles, e incluso se ha demostrado que los antagonistas de los receptores H_2 y los antagonistas de los receptores muscarínicos, son capaces de inhibir la secreción ácida gástrica estimulada por la gastrina, la histamina y el vago.

Recientemente se ha propuesto el hecho de que la histamina podría también activar una vía inhibitoria mediada por las prostaglandinas, ya que algunos agentes antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina (que inhibe la síntesis de PG), aumentaron la respuesta inducida por la histamina sobre la secreción ácida. Curiosamente, este efecto fue abolido si se realizaba en un ambiente bajo en calcio, sugiriéndose una liberación de prostaglandinas calcio-dependiente. Más aún, se encontró que los antagonistas de los receptores H_2 podrían reducir el contenido de prostaglandinas de la mucosa y favorecer, de esta forma, la recidiva ulcerosa al



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

hipótesis que explican este mecanismo:

a) Hipótesis permisiva o de la interacción: La acetilcolina y la gastrina actúan sobre sus propios receptores, y su eficacia se ve potenciada al interaccionar con los receptores de la histamina (SOLL, 1978).

b) Hipótesis de transmisión o del mediador: La principal acción de la acetilcolina y la gastrina sería liberar histamina de fuentes endógenas, además de actúar sobre sus propios receptores específicos (SANDVIK et al., 1987; LÖNROTH et al., 1990)

En la actualidad, ambas hipótesis son perfectamente compatibles, e incluso se ha demostrado que los antagonistas de los receptores H_2 y los antagonistas de los receptores muscarínicos, son capaces de inhibir la secreción ácida gástrica estimulada por la gastrina, la histamina y el vago.

Recientemente se ha propuesto el hecho de que la histamina podría también activar una vía inhibitoria mediada por las prostaglandinas, ya que algunos agentes antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina (que inhibe la síntesis de PG), aumentaron la respuesta inducida por la histamina sobre la secreción ácida. Curiosamente, este efecto fue abolido si se realizaba en un ambiente bajo en calcio, sugiriéndose una liberación de prostaglandinas calcio-dependiente. Más aún, se encontró que los antagonistas de los receptores H_2 podrían reducir el contenido de prostaglandinas de la mucosa y favorecer, de esta forma, la recidiva ulcerosa al

final del tratamiento. (ARAKAWA ET AL., 1986).

3.A.4. Receptores de prostaglandinas.-

Junto a los tres anteriores receptores ya conocidos, se ha descrito un nuevo receptor descubierto en las células parietales del perro para las prostaglandinas de la serie E. Posteriormente también se ha identificado en la mucosa fúndica porcina y en la del conejo. La estimulación de este tipo de receptor por prostaglandinas E sintéticas como el misoprostol, producen una inhibición de la secreción ácida gástrica estimulada específicamente por la histamina. Esta acción antisecretora de las PGE, está estrechamente relacionada con una disminución en la formación de AMPc estimulada por la histamina; siendo el lugar de acción más probable, el punto de acoplamiento entre el receptor H_2 de la histamina y la adenilciclasa (TSAI et al., 1987).

Mediante este mecanismo, se ha podido demostrar que las PGE pueden bloquear e inhibir la secreción ácida estimulada por la comida, actuando de forma indirecta, ya que interferirían la potenciación que la histamina ejerce sobre la acetilcolina y la gastrina en la célula parietal (WOLFE et al., 1988).

Las posibilidades terapéuticas que presenta este descubrimiento son innegables, ya que estas sustancias combinarían su poder de "citoprotección" junto a una capacidad antisecretoria sobre la SAG. Sin embargo, la mayoría de las pruebas clínicas no muestran diferencia entre los análogos

de las prostaglandinas y los antagonistas de los receptores H_2 (WALT et al., 1988).

Estos resultados unidos al hecho de que los diferentes subtipos de las PGE (PGE_1: misoprostol; PGE_2: enprostil), no poseen unos efectos homogéneos (unos inhiben mientras que otros no), y a la posibilidad de que estas PG induzcan hiperplasia de la mucosa oxíntica (GOODLAD et al., 1990), hacen cuestionar por el momento el papel clínico y terapéutico de estos agentes.

3.B.- Sistema de segundos mensajeros en la célula parietal.-

La información que llega desde el exterior de la célula como una señal que incide sobre el receptor, es traducida al interior celular transformándose en un segundo mensajero que activará los mecanismos adecuados tendentes a producir la respuesta.

Tras la activación de los receptores de membrana, los segundos mensajeros que se ponen en marcha son:

a) AMP cíclico (monofosfato cíclico de 3', 5' adenosina o AMPc)

b) Iones de calcio (Ca^{++})

De acuerdo con ellos los receptores de membrana se dividen en receptores ligados al AMPc, y receptores que movilizan calcio.

Hay una amplia evidencia de que la estimulación de la histamina provoca un incremento de los niveles intracelulares de AMPc, y aunque en un principio se pensaba que las respuestas colinérgicas y gastrinérgicas, eran mediadas por el GMP cíclico (monofosfato cíclico de 3',5' guanosina o GMP_c), no se han encontrado cambios en el GMP_c ni en el AMP_c durante la estimulación de la acetilcolina y de la gastrina sobre la célula parietal. En vez de esto, se ha determinado que el estímulo colinérgico es mediado por el Ca^{++}, ya que se ha observado un incremento en el Ca^{++} libre citosólico ante la acción de la acetilcolina en la célula parietal; el estímulo con carbacol induce un incremento del Ca^{++} a partir de los depósitos intracelulares y promueve la entrada de Ca^{++} a través de la membrana plasmática (WILKES et al., 1991).

En el caso de la gastrina, se ha establecido un cambio transitorio en el Ca^{++} celular dosis-dependiente (WILKES et al., 1991), si bien este cambio no puede ser inhibido por la acción de los bloqueantes de los canales del calcio. De este modo, aunque los cambios en el Ca^{++} celular parecen ser parte de la respuesta de la célula parietal a la gastrina y a la acetilcolina, las vías parecen ser diferentes; la primera probablemente libera calcio a partir de fuentes intracelulares, mientras que la segunda depende del aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática al Ca^{++} (SACHS, 1985; KATZ, 1991; WILKES et al., 1991).

3.B.1. Receptor de la histamina.-

El receptor de la histamina opera a través de la activación de la

subunidad catalítica de la adenilciclasa, la cual cataliza la producción de AMPc a partir de ATP. Esta subunidad catalítica se une al receptor de la histamina mediante una proteina denominada Gs, y que utiliza el GTP (guanosín trifosfato) uniéndose a él, para poder activar esta subunidad catalítica. Paralelamente existe una segunda proteina Gi, que también se une al GTP para realizar su acción: inhibir la subunidad catalítica (WOLFE et al., 1988); precisamente este es el mecanismo de actuación de las PGs.

Tras el aumento del AMPc inducido por este mecanismo, este segundo mensajero interacciona con una serie de protein-kinasas, que no han sido claramente establecidas, y que podrían fosforilar proteinas aún no identificadas que conducirían en último extremo a la activación de la H^+/K^+ - ATPasa (la bomba de protones de la célula parietal).

Así mismo, la histamina previene la salida de ácido de la célula parietal, de esta manera la amilasa salivar puede actuar antes de ser inactivada por el descenso del pH y el bicarbonato se secretará antes de que se alcancen altas concentraciones de ácido en el estómago y puede ejercer su función protectora (NILSSON et al., 1992). Parece ser que este efecto se realiza a través de receptores H_1, dado que, los antagonistas de estos receptores no inhiben la formación de ácido en los canalículos secretores, pero sí previenen la salida del mismo de la célula parietal.

3.B.2. Receptor de la gastrina.-

En el caso de la gastrina, la activación del calcio parece estar

interrelacionada con un sistema que actuaría como intermediario. Este sistema está constituido por un tipo de fosfolípidos de membrana, los fosfatidil-inositoles. Localizados principalmente en la capa interna de la membrana plasmática, existen en tres formas: fosfatidilinositol, fosfatidilinositol 4-fosfato y fosfatidilinositol 4,5 difosfato (PIP_2). Las tres formas son interconvertibles, de este modo el fosfatidilinositol y el fosfatidilinositol 4-fosfato pueden servir para generar PIP_2. Cuando la gastrina se une a su receptor en la superficie de la membrana de la célula parietal, el PIP_2 asociado a la membrana es escindido en diacilglicerol y en inositol 1,4,5 trifosfato (IP_3). Tanto el diacilglicerol como el IP_3 son intermediarios secundarios en el sistema mensajero del Ca^{++} intracelular, aunque poseen diferentes funciones (BERRIDGE, 1984; MULHOLLAND et al., 1988).

La vía mediada por la activación del IP_3 se caracteriza por la implicación del receptor de calcio denominado calmodulina. El IP_3 hidrosoluble es liberado a partir de la membrana plasmática y difunde hacia el retículo endoplásmico rugoso donde activa una bomba de Ca^{++}/K^+ que provoca un flujo rápido de Ca^{++} desde el retículo endoplásmico hacia el citosol en intercambio por K^+. Las concentraciones locales de calcio aumentan rapidamente, causando la unión de tres o cuatro iones calcio a la calmodulina, un receptor intracelular del calcio. La calmodulina activa, a su vez, a una fosforilasa. A continuación tienen lugar una serie de reacciones de fosforilación que preceden a la activación de la H^+/K^+ ATPasa en la membrana secretoria (MULHOLLAND et al., 1988).

La rama de la estimulación de la gastrina que incluye al diacilglicerol, se cree que mediatiza una respuesta más sostenida y utiliza un enzima diferente (C-kinasa) para catalizar la fosforilación intracelular. Esta C-Kinasa está muy ligada a la membrana celular, y requiere una serie de cofactores de la misma para poder actuar, sin embargo, puede incidir sobre substratos situados en la porción citosólica de la célula (GRAFF et al., 1990). En este caso, al unirse el diacilglicerol a la C-kinasa, la activaría, aumentando el ión calcio aún más la sensibilidad del enzima. La C-kinasa activada provocaría reacciones de fosforilación intracelulares que acabarían activando la bomba de protones de la célula parietal. La estimulación por la vía del diacilglicerol se piensa que persiste durante más tiempo, que la activación lograda mediante la vía del IP_3.

3.B.3. Receptor de la acetilcolina.-

La respuesta secretora al estímulo inducido por la acetilcolina sobre su receptor es también altamente dependiente del calcio. Su mecanismo de acción parece estar mediado por una modificación en la permeabilidad de la membrana al calcio, facilitando su penetración desde el espacio extracelular a través de canales específicos, y provocando un incremento del calcio libre citosólico (SACHS, 1985; HINOJOSA et al., 1990; KAJIMURA et al., 1992).

No obstante, algunos estudios han indicado también que los receptores muscarínicos aumentarían la formación de fosfatilinositol, reforzando el estímulo inducido por la gastrina, o bien activando esta vía independien-

temente (PUURUNEN et al., 1987). De cualquier forma, parece que el primer mecanismo sería el más importante en la estimulación colinérgica de la célula parietal.

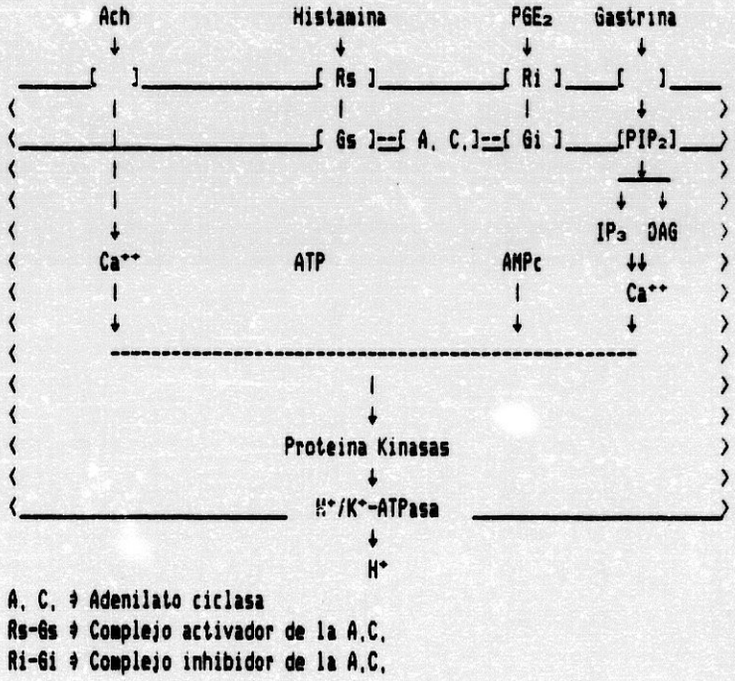


Figura 8.- Receptores de membrana en la célula parietal

3.B.4. Cambios morfológicos de la célula parietal a la estimulación.-

En el estado de reposo, el citoplasma de la célula parietal se encuentra constituido por un sistema de tubulovesículas semejantes a las del retículo endoplásmico. El 60-80 % de este sistema de membranas está cons-

tituido por una forma inactivada del complejo de la bomba de protones: la H^+/K^+ ATPasa. Por el contrario, en situación de estimulación, esta estructura membranosa se reorganiza en otra entidad de gran actividad: los canalículos secretorios o canalículos intracelulares. Este último sistema de membrana se conecta con la membrana apical, y presenta numerosas invaginaciones y microvilli en el estado de máxima estimulación de secreción.

Actualmente, se considera que la membrana de los canalículos se compone del material almacenado en forma de tubulovesículas en el estado de reposo celular. Ante la estimulación, las tubulovesículas, físicamente separadas de la membrana apical, se funden con la misma y generan los canalículos secretorios mediante la sucesiva inserción de elementos de membrana en una forma preexistente de canalículo. De esta forma, y según esta hipótesis, denominada hipótesis de fusión, las tubulovesículas celulares del estado de reposo, representan un "pool" o almacén de material inactivo que, tras la estimulación, se inserta en la porción apical de la célula paralelamente a la activación del sistema enzimático de la bomba de protones (MERCIER et al., 1989).

Los diversos estudios parecen indicar que el substrato de todo este mecanismo se encuentra en la movilización de las moléculas de actina y espectrina que constituyen el citoesqueleto celular. En el estado de reposo, la actina y la espectrina se encuentran junto a la membrana de la célula, mientras que las membranas secretoras aparecen difusamente distribuidas en el espacio citoplasmático. En situación de estimulación, tanto las membranas de carácter secretorio como la actina y espectrina, se localizan

en la superficie apical de la célula parietal, reflejando que las primeras se encuentran expuestas a la luz de los canalículos secretorios, y que, además, se encuentran estabilizadas por las segundas (MERCIER et al., 1989).

Existe, por tanto, un equilibrio dinámico entre una forma ensamblada y una forma desensamblada del sistema de proteinas de membrana (actina y espectrina). Este equilibrio sería controlado directamente por la acción de los secretagogos gástricos, provocando una redistribución de la actina y espectrina que conducirían a los cambios morfológicos ya observados de paso del estado de reposo al estado de estimulación de la célula parietal.

3.C. Modelo de activación de la célula parietal.

Como ya se ha expuesto, los estímulos que inducen la producción de ácido en las células parietales, se consideran que son mediados por tres sustancias: gastrina, acetilcolina e histamina. A pesar de que en un principio se sugirió la hipótesis, de que la histamina era el estímulo final común de la secreción de H^+, y que la gastrina y demás agonistas colinérgicos actuaban a través de la liberación de histamina, actualmente es la hipótesis alternativa de que la histamina, agentes colinérgicos y gastrina, actúan directamente sobre sus propios receptores de superficie de la célula parietal, la que goza de mayor aceptación. Así, cada elemento puede estimular independientemente la secreción de H^+, y puede también potenciar los efectos de los otros interrelacionándose entre sí.

Sin embargo, el interés que pudiera tener la histamina sobre la secreción ácida, ha sido renovado, como ya se ha apuntado, por el descubrimiento de los antagonistas de los receptores H_2, que inhiben la acción de la histamina sobre estos receptores. Estos antagonistas inhiben la secreción basal de ácido y la respuesta secretora a la alimentación, a la gastrina, a la hipoglucemia y a la estimulación vagal (GERBER y PAYNE, 1992).

Sea como fuera, el estímulo originado por los tres secretagogos es recogido por los receptores de superficie correspondientes en las células parietales, los cuales desencadenan un complejo mecanismo intracelular cuyo resultado es la síntesis y liberación de ácido clorhídrico.

Por todo lo expuesto en los párrafos anteriores, la acetilcolina liberada por los nervios vagos, la gastrina sintetizada por las células G, y la histamina producida por las células cebadas y células enterocomafin-like, son considerados los "mensajeros primarios" de la secreción gástrica, que tras unirse a diferentes receptores específicos en la superficie de la célula parietal, parecen activar diferentes "segundos mensajeros", existiendo además, una potenciación entre los tres secretagogos al realizar la estimulación sobre la célula parietal. Sin embargo, la inesperada acción, como ya hemos señalado, de los bloqueantes de los receptores H_2 que reducen enérgicamente la respuesta de la célula parietal a la estimulación gastrínica y colinérgica, hacen sospechar que, tal vez, ambos agentes liberan histamina localmente dentro de la mucosa gástrica como parte de sus mecanismos de estimulación.

Todas estas consideraciones desembocan en el siguiente modelo para explicar los mecanismos de estimulación sobre la célula parietal (FIGURA 9).

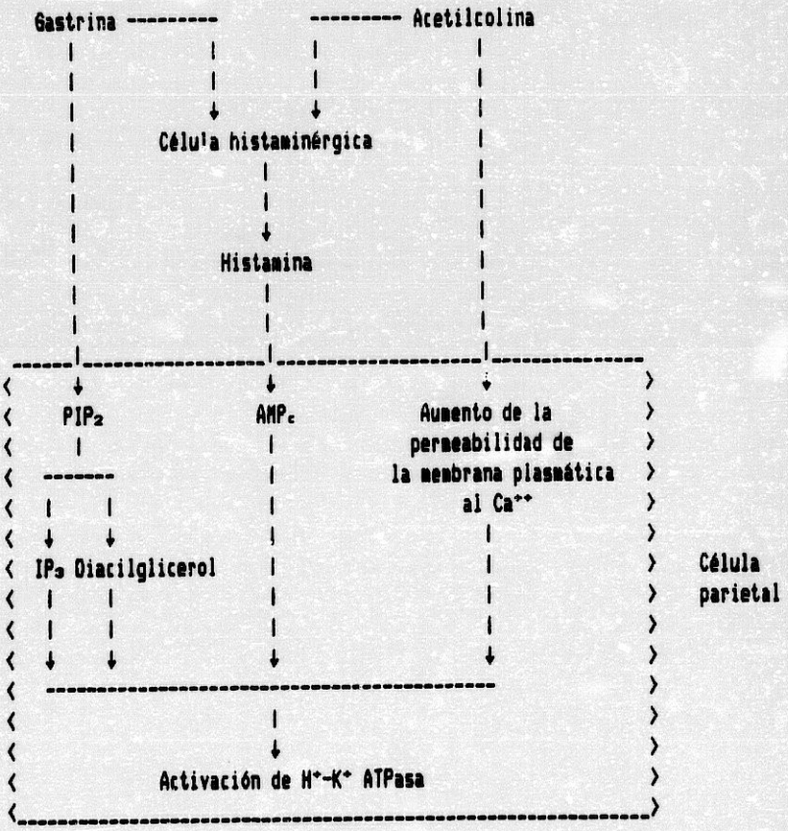


Figura 9.- Modelo de activación de la célula parietal

Sobre la superficie de la celula parietal existen receptores independientes para la histamina, gastrina y acetilcolina. Estos dos últimos agentes poseen, además, receptores auxiliares sobre las células que liberan histamina en el fundus gástrico. La histamina interactúa con el sistema de

la adenilciclasa para producir un incremento en los niveles de AMP cíclico dentro de la célula parietal. La acetilcolina, actuando sobre la célula parietal, aumentaría la permeabilidad de la membrana plasmática al Ca^{++}, y produciría un aumento sostenido del Ca^{++} citosólico; y actuando, al mismo tiempo, sobre las células histaminérgicas provocaría un incremento en la actividad del sistema AMP cíclico. Por su lado, la gastrina ejercería su acción en la célula parietal, interaccionando con el IP_3 y provocando un aumento transitorio en el Ca^{++} celular; del mismo modo que la acetilcolina, la gastrina también incrementaría la liberación de histamina intrafúndica. A partir de este modelo, puede explicarse por qué los antagonistas H_2 son los inhibidores más poderosos de la secreción de ácido en la célula parietal, aunque su inhibición fisiológica no sea completa (SACHS, 1985).

3.D. Posibles receptores para otros mensajeros.

Muchos otros compuestos pueden influir en la regulación de la secreción ácida, aunque sólo tenemos un conocimiento muy limitado acerca de los posibles puntos de acción sobre los que pueden actuar. Algunas de estas sustancias serán estudiadas con algo más de detenimiento en capítulos posteriores. Sólo diremos que se han propuesto receptores en la célula parietal para sustancias como la somatostatina, la colecistoquinina, la secretina y la bombesina/GRP entre otras. En ningún caso se ha llegado a demostrar que la célula parietal exhiba receptores para ellas, sin embargo la evidencia experimental apunta en este sentido. Sólo un estudio más profundo de las mismas aclarará este extremo.

3.E. Bloqueo de la secreción ácida en la célula parietal.

Diferentes compuestos pueden ser utilizados para antagonizar la acción de los secretagogos sobre la célula parietal.

3.E.1. Agentes antigastrínicos

De entre los diversos agentes con actividad antigastrínica reconocida, el más conocido y de mayor eficacia hasta la actualidad es un derivado del ácido glutarámico: la proglumida (ácido DL-4-benzamido-N, N-dipropilglutarámico), también denominada xylamide o CR 242. Su estructura es similar a la del extremo carboxiterminal de la molécula de gastrina (ROVATI, 1969, 1976; HAHNE et al., 1981; LOEVE et al., 1985; BERNARDO ALVAREZ et al., 1989). Otro agente es el L-365,260, que se comporta como un antagonista específico del receptor de gastrina (SANDVIK y WALDUM, 1991).

Diferentes estudios han concluido que la proglumida inhibe exclusivamente la SAG estimulada por la gastrina, sin tener actividad anticolinérgica o antihistamínica (WEISS, 1979). Sin embargo, en algunos casos se ha observado que también puede inhibir la SAG inducida por la histamina, carbamilcolina e insulina.

El mecanismo de acción de la proglumida parece ser el actuar como antagonista de los receptores de la gastrina, dado que inhibe competitivamente la unión de gastrina-I^{125} a estos receptores (MAGOUS et al., 1983). No obstante, también se ha podido observar un mecanismo de acción

no competitivo en algunos casos (HAHNE et al., 1981).

La proglumida se encuentra también estructuralmente relacionada con la colecistoquinina y es capaz de interactuar con los receptores de esta hormona, de forma que, además de inhibir la SAG, puede también antagonizar sus efectos en los acini pancreáticos, en la vesícula biliar y en los receptores que la colecistoquinina posee en el sistema nervioso central, de forma que inhibe la producción de amilasa y jugo pancreático, e interfiere con el control que sobre la ingesta de comida ejerce también la CCK (McLAUGHLIN et al., 1983; KINURA et al., 1987; VERSPOHL et al., 1988; INUI et al., 1988).

La proglumida ha sido utilizada en la clínica humana para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Su efecto se ha basado tanto en la inhibición de la secreción ácida, como en un posible efecto de citoprotección estimulando la síntesis de glucoproteínas en la mucosa gástrica (GALEONE et al., 1978; NIEDERER et al., 1979; UMETSU et al., 1980). La capacidad de esta sustancia de inhibir la secreción ácida es bastante inferior a la de los antagonistas H_2, y por supuesto a la del omeprazol. Dada esta menor eficacia, su uso clínico en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica es muy limitado.

Actualmente, la proglumida se está también empleando en la manipulación hormonal del cáncer de colon que presenta receptores positivos a gastrina (BEAUCHAMP et al., 1985; MULHOLLAND et al., 1988)

3.E.2. Antagonistas de los receptores H_2.

En las dos últimas décadas el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal ha sido radicalmente modificado con la introducción y el uso de los antagonistas de los receptores hitaminérgicos H_2. El prototipo de este grupo es la burimamida, que fue inmediatamente abandonado por sus reacciones tóxicas y por su inadecuada efectividad por vía oral. El segundo compuesto, la metiamida, es activo por vía oral, pero también se abandonó al comprobarse sus efectos perniciosos sobre la médula ósea. El tercer compuesto de esta serie fue la cimetidina, que ha llegado a convertirse en fármaco antiulceroso de mayor uso.

Tras la cimetidina han ido apareciendo nuevos fármacos pertenecientes a esta clase, como son la ranitidina, la famotidina, la nizatidina y la roxatidina. El mecanismo de acción de todos ellos se basa en el bloqueo de los receptores H_2 de la célula parietal, y sus diferencias entre sí sólo obedecen al diferente grado de potencia que exhiben, unido a una mayor selectividad (los problemas endocrinos que presenta la cimetidina en sus tratamientos a largo plazo, parecen desaparecer en el resto de los compuestos (ZELDIS et al., 1983; BERTACCINI et al., 1985; LIN et al., 1986; SHAMBUREK y SCHUBERT, 1992).

Basándonos en el modelo de activación de la célula parietal se puede comprender la eficacia que presentan estos fármacos, ya que inhibirían la SAG por dos mecanismos. Uno directo bloqueando los receptores H_2; y otro indirecto impidiendo que la acción que la gastrina y la acetilcolina

ejercen al liberar histamina de los mastocitos y células ECL, pueda llevarse a cabo.

A pesar de haberse empleado con gran éxito para el tratamiento de la úlcera péptica, estas sustancias no están libres de inducir algunas modificaciones en el funcionamiento de la glándula gástrica. Trabajos experimentales con la famotidina, demuestran un incremento en la secreción basal de gastrina, hiperplasia de células G, y una mayor sensibilidad de la gastrina a la estimulación por la bombesina, así como una menor sensibilidad de la SMT a su estimulación por el glucagón. Estas modificaciones podrían justificar, al menos en parte, la recurrencias que aparecen tras suspender el tratamiento (YOSHIKAWA, 1991).

Para el tratamiento de la úlcera gástrica estos fármacos no se han mostrado tan eficaces como para el tratamiento de la duodenal, apoyando la idea de una menor importancia del ácido en la patogenia de este tipo de úlcera.

3.E.3. Agentes anticolinérgicos.

Antes de la introducción de los antagonistas H_2, los agentes anticolinérgicos eran casi los únicos fármacos que podían inhibir la SAG. Inhiben competitivamente la acción de la acetilcolina sobre las estructuras inervadas por nervios parasimpáticos ganglionares. Estos fármacos actúan bloqueando los receptores muscarínicos, siendo mínimo su efecto sobre los receptores nicotínicos. Su uso se encuentra limitado por una serie de

efectos secundarios indeseables como son la sequedad de boca, trastornos visuales, arritmias cardíacas, estreñimiento y retención urinaria entre otros. No obstante, la introducción de fármacos más selectivos como la pirenzepina o la telenzepina, pueden bloquear la secreción ácida más potentemente y con menos efectos colaterales (CHAN et al., 1988; WOLFE et al., 1988).

3.E.4. Bloqueantes de la bomba de protones.

El omeprazol, timoprazol y picoprazol representan un nuevo tipo de inhibidores de la secreción ácida gástrica, los benzimidazoles sustituidos. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la H^+-K^+ ATPasa, escalón final en la secreción ácida, de forma que cualquier estímulo que incida sobre la célula parietal para activarla no puede ver llevada a cabo su misión.

El omeprazol penetra en la célula parietal por la membrana basal en su forma neutra, difundiendo rápidamente al espacio intracelular, dado su carácter de base débil liposoluble, donde es atrapado por el ión H^+, transformándose en el complejo omeprazol-H^+, forma muy lábil que se transforma en el complejo inhibidor activo que reacciona con la H^+/K^+ ATPasa de la célula parietal. La acción del omeprazol es casi selectiva de la bomba de protones del estómago, y no tiene efecto sobre otras bombas de protones de otras ubicaciones en la mucosa digestiva, debido a la necesidad que tiene de un medio ácido para su transformación química, indispensable para ejercer su actividad (SACHS, 1984; LINDBERG et al., 1987; LANZON-MILLER et al., 1987).

Debido a su mecanismo de acción se comprende que la inhibición que induce sobre la SAG sea muy potente, y por ello desencadena algunos efectos que no serían completamente deseables, como es el caso de la hipergastrinemia que produce al elevar el pH gástrico de forma tan definitiva. Esta hipergastrinemia provoca, debido a los efectos tróficos de la gastrina, una hipertrofia e hiperplasia de todos los tipos celulares de la mucosa oxíntica, fundamentalmente de las células ECL, puede inducir una atrofia glandular focal, aumento del peso de la mucosa oxíntica, incremento de la actividad histidin-decarboxilasa, incremento del número de células G, disminución del número de células D (BLON et al., 1986; LARSSON et al., 1986; TIELEMANS et al., 1989, CARUANA et al., 1992; CREUTZFELDT y LAMBERTS, 1992; LEE et al., 1992; MORITA et al., 1992: SHAMBUREK y SCHUBERT, 1992).

Aunque estos fenómenos son reversibles y desaparecen un tiempo después de cesado el tratamiento, no se debe olvidar tampoco el papel de protección que ejerce el pH gástrico, ya que una eliminación intensa y sostenida de la acidez gástrica desemboca en una proliferación incrementada de bacterias que aumentan la producción de nitritos y compuestos nitrosos que en algunos casos son carcinogénicos (HUNT, 1988; MARSHALL, 1988). Existen sustancias que pueden revertir el efecto del omeprazol, como ocurre con el glutation, sustancia que se secreta de forma endógena en nuestro organismo (FUJISAKI et al., 1991).

El omeprazol tiene un escaso o nulo efecto sobre la secreción de pepsina, y no altera la secreción de factor intrínseco. Se ha comprobado una acción enlentecedora del vaciado gástrico de sólidos.

3.E.5. Prostaglandinas.

El descubrimiento de un receptor para las PGE que actuaría impidiendo la activación de la adenilciclasa y la posterior formación de AMPc en la célula parietal impidiendo la producción de ácido, así como la posibilidad de ejercer un mecanismo de "citoprotección", ha hecho que se contemple a estas sustancias como posibles agentes farmacológicos en el tratamiento del ulcus péptico.

Los derivados de la PG E_1 y PG E_2 (arbaprostil, enprostil, misoprostol, rioprostil, trimoprostil) inhiben de forma dosis dependiente la secreción basal y estimulada por pentagastrina, histamina o una comida proteica. Esta acción inhibidora se produce al disminuir la respuesta de la adenilciclasa, segundo mensajero del proceso de secreción de ClH de la célula parietal. A diferencia de los antagonistas H_2 o los inhibidores de la bomba de protones, el efecto inhibidor de la secreción ácida por parte de las PGs no se acompaña de un incremento de la secreción de gastrina, sino que, por el contrario, se ha descrito una disminución de los niveles séricos de gastrina, habiéndose relacionado este efecto con un incremento en la secreción de SMT, hormona que inhibe la liberación de gastrina.

El efecto antisecretor de los derivados de las PG E_2 se produce tan sólo a determinadas dosis, siendo su efecto, por debajo de estas dosis, únicamente protector de la mucosa.

El efecto adverso más relevante con el empleo de estos fármacos es la

diarrea. A diferencia de otros medicamentos activos en el tratamiento de la úlcera péptica, las prostaglandinas no tienen interacciones medicamentosas conocidas. Están contraindicadas en las mujeres gestantes o las que tienen posibilidades de quedar embarazadas en el transcurso del tratamiento, ya que por su efecto sobre la musculatura uterina pueden inducir el aborto.

3.E.6. Bloqueantes de los canales del calcio.

Dado el papel que juega el calcio dentro del mecanismo de producción de secreción ácida, es razonable investigar el uso de los bloqueantes de los canales del calcio como potenciales inhibidores de la secreción gástrica.

Hasta el momento los resultados son contradictorios, algunos autores han constatado que el varapamil es completamente inactivo sobre la SAG, sin embargo, otros han observado un efecto inhibitorio de este fármaco. En este sentido se ha visto como el verapamil podría bloquear la H^+-K^+ ATPasa por un efecto no específico o efecto detergente, ya que es una sustancia altamente lipofílica, incluso algunos estudios han puesto de manifiesto que el verapamil, y también el diltiazem, interaccionan con el punto de captación del K^+ en la H^+-K^+ ATPasa, inhibiendo la secreción ácida sin afectar a los canales del calcio (NANDI et al., 1990). En algunos casos se ha llegado a comprobar, que las dosis a las que sería eficaz para inhibir la secreción de ácido, no pueden ser toleradas por el sistema cardiovascular. De todos modos, se necesitarían más estudios sobre el tema para

poder decidir acerca del mismo (BERTACCINI et al., 1985; HERLING et al., 1988).

3.E.7. Inhibidores de la degranulación de los mastocitos.

El estudio de los compuestos de cinc, y más concretamente de los derivados sulfatados de este mineral, en el tratamiento de la úlcera péptica son muy recientes. Producto de estas investigaciones es el acexamato de cinc, recientemente comercializado con eficacia probada para el tratamiento de úlcera péptica gastroduodenal. Su efectividad antiulcerosa ha sido comprobada tanto en la prevención de las úlceras agudas en los modelos experimentales como en la cicatrización de las úlceras crónicas en humanos.

El efecto beneficioso de este compuesto radica en dos propiedades diferenciadas: la capacidad de inhibir la secreción ácida y su efecto protector sobre la barrera mucosa.

El acexamato de cinc inhibe la secreción ácida basal y la estimulada por carbacol y pentagastrina. También inhibe, aunque muy ligeramente, la secreción estimulada por histamina. El mecanismo parece estar en relación con una inhibición en la degranulación de los mastocitos, lo cual limita la liberación de histamina. Este efecto vendría mediado por un efecto directo sobre la estabilización de las membranas. Con este compuespo se consigue un alivio rápido y eficaz de los síntomas ulcerosos, que en la mayoría de los ensayos clínicos ha sido similar al observado por los anti-H_2.

4. FISIOLOGIA DE LA SECRECION GASTRICA.

Los principales estimulantes de la secreción acida son la acetilcolina, la gastrina y la histamina, que actúan de forma sinérgica. Como ya se ha apuntado en apartados precedentes, la membrana basal de la célula parietal posee un receptor específico para cada uno de estos agentes. La maxima estimulación se produce, sólo cuando cada receptor se encuentra unido a su secretagogo correspondiente.

Sin embargo, este esquema tan simple, no responde completamente a la realidad de la fisiología de la secreción gástrica. La regulación de los mecanismos implicados en la liberación de los agentes estimulantes de las células parietales, es un complejo proceso en el que toman parte factores neurales y hormonales. Primero estudiaremos brevemente a cada uno de ellos por separado, antes de integrarlos a todos juntos dentro de las vías reguladoras de la producción de ácido gástrico.

4.A. Elementos implicados en la regulación de la secreción ácida gástrica.

4.A.1.- Elementos hormonales.

Las hormonas gastrointestinales se constituyen en uno de los dos pilares fundamentales en la regulación de las funciones fisiológicas del aparato digestivo. Su origen se encuentra en una serie de células secretoras, que forman parte del sistema endocrino difuso o sistema APUD. Las

células pertenecientes a este sistema, se caracterizan por poseer un origen común embrionario en el ectodermo, y unas características histoquímicas y estructurales afines, relacionadas con la producción de péptidos y aminas. De esta última propiedad es de donde procede el acrónimo que da nombre al sistema:

A (*Amine*) - Alto contenido en *Aminas*

PU (*Precursor Uptake*) - Capacidad de acumular precursores de aminas, de la circulación.

D (*Decarboxylase*) - Presencia de aminoácido decarboxilasa para convertir aminoácidos en aminas.

(PEARSE, 1968)

Las hormonas gastrointestinales producidas por este tipo de células, pueden actuar de tres formas:

1.- Acción local, en el mismo lugar en que son producidas (*acción paracrina*).
2.- Acción a distancia de su lugar de producción, siendo vehiculizadas por la sangre (*acción endocrina*).
3.- Acción de neurotransmisores (*acción neurocrina*).

En principio, y atendiendo a una serie de semejanzas en relación a su estructura química, podemos clasificarlas en una serie de grupos (DURAN SACRISTAN, 1992). Dentro de cada uno de ellos, y dada la gran cantidad y

heterogeneidad de estas sustancias, comentaremos fundametalmente las que estén más directamente relacionadas con la función secretora gástrica. Del mismo modo, señalaremos sobre todo las funciones gástricas de cada hormona, resaltándolas de entre los varios efectos posibles que suelen provocar.

4.A.1.a. Grupo de la gastrina.

a.1) GASTRINA

Es un péptido que se purificó y caracterizó en 1964. Se encuentra presente en lo gránulos secretores citoplasmáticos de las células G o de gastrina. La principal forma de gastrina es el heptadecapéptido o G-17 (little gastrin), que contiene 17 aminoácidos. De este tipo se describen dos formas, la gastrina I (no sulfatada) y la II (sulfatada), si bien ambas poseen la misma potencia secretora de ácido. Existe otro tipo, G-34 (big gastrin), que contiene 34 aminoácidos, siendo los últimos 17 idénticos a la G-17. La G-34 también posee dos formas G-34 I (no sulfatada) y la G-34 II (sulfatada). Existe un tercer tipo de gstrina G-14, que posee 14 aminoácidos; igualmente presenta dos formas I y II. Sin embargo el fragmento más pequeño aislado es el hexapéptido C-terminal, que es el denominado G-6.

Se sintetiza fundamentalmente a nivel de las células G del antro -más del 90% en forma de G-17-, y de la mucosa duodenal, donde predomina la forma G-34. Estimulan su liberación la llegada del alimento al estómago

por varios mecanismos:

- Acción directa sobre células G, especialmente proteinas, polipéptidos y sobre todo aminoácidos.
- Distensión mecánica del antro a través de vías reflejas cortas.
- La propia estimulación vagal.
- Aumento del pH intragástrico

Otros estímulos no relacionados con la llegada del alimento al estómago son el Calcio (Ca^{++}), la acetilcolina, el glucagón, la bombesina -esta última actuaría a través de receptores específicos (CAMPOS et al., 1990)-. También el café descafeinado y el vino son potentes estimulantes de la secreción de gastrina (MULHOLLAND et al., 1988).

Son inhibidores, la acidificación del antro, determinados mecanismos hormonales: secretina, VIP, GIP, glucagón, la calcitonina y la somatostatina, que presenta un efecto paracrino, actuando sobre receptores específicos, estableciéndose una relación inversa entre los niveles de gastrina y el número de células D (CAMPOS et al., 1990; CHEN et al., 1992); y determinados mecanismos nerviosos, el propio vago inhibiría la secreción de gastrina a través de fibras dirigidas al antro, diferentes de las estimuladoras (MULHOLLAND et al., 1990). La secreción postpandrial de gastrina se influencia por la CCQ, y parece que lo hace mediante un mecanismo de feedback negativo (BEGLINGER et al., 1992). La acidificación luminal induce un descenso en la secreción de gastrina y un incremento de la de SMT, siendo este incremento de la secreción local de SMT fundamental para la inhibición en la liberación de gastrina, no obstante la SMT no influye en los

cambios inducidos por el nervio vago o la GRP sobre la gastrina (HOLST et al., 1992)

Acciones biológicas de la gastrina incluyen:

1.- Estimulación de la secreción ácida gástrica, actuando a través de unos receptores específicos de la célula parietal por los que compiten tanto la gastrina como la colecistoquinina, en virtud de la similitud entre sus secuencias terminales de aminoácidos.

2.- Efecto trófico, induciendo un crecimiento de la mucosa oxíntica, del duodeno y del colon. Esta actividad trófica se puede antagonizar con el empleo de secretina, somatostatina, VIP y colecistoquinina, tanto por una inhibición competitiva en la unión por el receptor, como por una disminución en la liberación de gastrina. Especial interés presenta el efecto trófico sobre las células endocrinas ECL, que son la principal fuente de histamina en la rata (GERBER y PAYNE, 1992), y son un importante almacén de histamina en la mucosa oxíntica del hombre (KUBOTA et al., 1984; SIMONSSON et al., 1988). Los niveles de gastrina se han correlacionado con la actividad histidin-decarboxilasa (HAKANSON et al., 1974 y 1976; COURILLON-MALLET et al., 1992), por tanto, la gastrina induce una disminución en el contenido de histamina fúndica pues aumentan la secreción de ésta por las células ECL, sin embargo, no posee ningún efecto sobre el contenido antral de histamina, por lo que en individuos antrectomizados, donde disminuyen los niveles de gastrina y células ECL, la secreción de histamina se mantiene por lo mastocitos, que no varían. Un estado de hipergastrinemia induce un incremento en el número de células ECL (BLOM, 1986; CHEN et al., 1992; GERBER y PAYNE, 1992; TUCH et al., 1992), de hecho,

el incremento de las células ECL en el Sd. de Zollinger-Ellison se explica por el efecto trófico de la gastrina (SANDVIK y WALDUM, 1991).

3.- Secreción de pepsina, factor intrinseco, incremento del flujo sanguíneo mucoso (probablemente dependiente de la secreción de histamina GERBER y PAYNE, 1992), aunque hay autores que defienden que el incremento de flujo sanguíneo inducido por la pentagastrina en la mucosa gástrica depende de la secreción de prostaglandinas (HOLM y JAGARE, 1992), contracción del músculo liso antral, contracción del esfínter esofágico inferior, estimulación de la secreción enzimática del páncreas, contracción de la vesícula biliar, motilidad del intestino delgado, regulación de la liberación de insulina estimulada por glucosa.

a.2) COLECISTOQUININA (CCQ).

Esta hormona fue descubierta en 1928 por IVY y ODBERG, al observar que la infusión de grasa en el intestino delgado proximal producía la contracción de la vesícula biliar. En 1943, HARPER y RAPER mostraron que esos mismos estímulos fisiológicos producían la liberación de enzimas pancreáticas, por lo que denominaron a ese presunto agente como pancreocimina. 20 años más tarde, JORPES y MUTT estudiaron la secuencia de esos péptidos y encontraron que era idénticos. Dado que la actividad colecistoquinética fue descubierta con anterioridad se le denomina colecistoquinina (CCK o CCQ).

La colecistoquinina es un polipéptido de 33 aminoácidos, y muestra una secuencia terminal de 5 aminoácidos idéntica a la de la gastrina. También,

tal como ocurre en la gastrina, la colecistoquinina posee un residuo de tirosina sulfatado en posición 27, sin embargo, en este caso la pérdida del radical SO_3H^-, implica la inactivación de la molécula de la hormona (JOHNSON et al., 1971).

Su producción es originada en células dispuestas en la porción superior del intestino delgado (Células I) y en la porción distal su concentración aumenta en los nervios entéricos. Es liberada por la acción del alimento semidigerido, esto es la proteina desintegrada, la grasa y el ácido en el momento de llegar al intestino. La vagotomía incrementa estos estímulos. La presencia de cationes bivalentes, como magnesio, calcio o cinc, también aumenta la liberación de CCQ. La bombesina y la gastrectomia parcial presentan igualmente efectos estimuladores.

Su principal acción la ejerce provocando la contracción de la vesícula biliar y estimulando la secreción pancreática de enzimas, pero también actúa sobre la secreción ácida gástrica.

Colecistoquinina

Colecistoquinina	Lis-Ala-Gli-Pro-Ser-Arg-Val-Ile-Met-Ser- -Lis-Asn-Asn-Gln-His-Leu-Leu-Pro-Ser-Ser- -Arg-Ile-Asp-Ser-Arg-Asp-*Tir(HSO₃)*-Met- -Gli-Trp-Met-Asp-Fe-NH_2
Gastrina	Glu-Gli-Pro-Trp-Leu-Glu-Glu-Glu-Glu-Glu- -Ala-*Tir(HSO₃)*-Met-Gli-Trp-Met-Asp-Fe-NH_2

(GUYTON, 1983)

Dado que su pentapéptido terminal es igual al de la gastrina, la CCQ puede ocupar y competir por el receptor gastrínico de la célula parietal. De esta forma, como un débil estimulante, la CCQ incrementaría la secreción de forma aislada, pero en combinación de la gastrina, ocuparía receptores que deberían estar normalmente disponibles para las moléculas más potentes de la gastrina, con lo cual la colecistoquinina inhibe la secreción gástrica comportándose como un inhibidor competitivo de la gastrina (JOHNSON et al., 1971). También se ha demostrado que la CCQ es un importante estímulo para la secreción de SMT de las células D aisladas del perro, por lo que por este mecanismo indirecto podría inhibir la secreción gástrica (KONTUREK et al., 1992; LLOYD, et al., 1992). En la rata la CCQ no modula la SMT gástrica, mientras que en el conejo sí lo hace (EISSELE et al., 1991). Existen trabajos experimentales que demuestran este mecanismo indirecto de inhibición de la secreción gástrica; de este modo, con el empleo de la loxiglumida, antagonista de los receptores periféricos de la CCQ, se bloquea la secreción de SMT estimulada por CCQ con lo que se frena el efecto inhibidor de la SMT sobre la secreción de gastrina, lo que se traduce en una hipergastrinemia (BEGLINGER et al., 1992).

Trabajos recientes (ZDON et al., 1985; LLOYD et al., 1992; PATEL et al., 1992), sugieren también la hipótesis de que el efecto de la CCQ sobre la célula parietal puede ser debido, al menos en parte, a una respuesta directa a través de un receptor específico de la célula parietal, en este sentido, y utilizando preparaciones de glándulas gástricas de diversas especies, se ha comprobado que la CCQ, que inhibe la secreción ácida gástrica in vivo, no puede inhibir la respuesta de las células parietales

al AMPc o a la histamina (LETH et al., 1991). Sí se ha evidenciado la existencia de receptores "gastrin-type" que pueden regular la secreción de histamina, y de receptores "CCQ-type" que pueden estimular la secreción de SMT en células no parietales de la mucosa fúndica del conejo. La CCQ-8 interactúa sobre los dos receptores con la misma afinidad induciendo una caida de los fosfoinositoles intracelulares (ROCHE et al.,1991).

No son bien conocidos los factores inhibidores que controlan la liberación de CCQ. La SMT inhibe la secreción de CCQ estimulada por las grasas. La bilis intraintestinal posee el mismo efecto. La observación de que la vagotomía refuerza la secreción de CCQ estimulada por los alimentos es evidencia de que ejerce una influencia inhibitoria. Por último, es importante saber que el pentobarbital y el halotano inhiben en forma marcada la liberación de CCQ.

Además de inducir la contracción de la vesícula y secreción de enzimas pancreáticas, produce: aumento de la motilidad intestinal, del tono de reposo del estómago y del músculo pilórico, del flujo biliar, de la secreción de las glándulas de Brunner, del flujo de la arteria mesentérica superior y de la producción de bicarbonato.

a.3) MOTILINA

BROWN y PARKER la aislaron en el duodeno del cerdo, y después se desarrolló el RIA, por DRYBOURG, para su identificación en perros. Es una hormona de 22 aminoácidos producida por las células EC del intestino del-

gado. La liberación parece ser mediada por el tono vagal junto con la presencia de ácido en el duodeno. La bombesina estimula la secreción de motilina y la somatostatina la inhibe. In vivo, la motilina parece afectar los nervios excitadores intrínsecos capaces de estimular la contracción del músculo liso intestinal y vesicular, por tanto, provoca contracciones intensas en el intestino y el estómago, lo cual favorece el vaciamiento gástrico. Se han medido los niveles plasmáticos de motilina en diversos estados fisiopatológicos, se encuentran reducidos en el íleo posoperatorio y vuelven a la normalidad con la recuperación de la función gastrointestinal. Los pacientes con colon irritable presentan un incremento de los niveles plasmáticos de motilina. También aumenta la producción de pepsina en el hombre (PEARSE et al., 1977).

a.4) METENCEFALINA (ENDORFINAS).

Dentro del tracto gastrointestinal, se localizan fundamentalmente en el antro y el duodeno, aunque las endorfinas más grandes no se han encontrado en este lugar. La encefalina puede tener en el tracto digestivo una función que recuerda la de los opiáceos. Al igual que la morfina puede aumentar el tono y vaciamiento gástrico y enlentecer el tránsito el tránsito intestinal

4.A.1.b. Grupo de la secretina.

b.1) SECRETINA

La ciencia endocrinológica comenzó en 1902 con el descubrimiento de la

secretina por BAYLISS y STARLING, que demostraron que la perfusión luminal con ácido de un asa denervada de intestino delgado producía un brusco aumento de la secreción de jugo pancreático (DEMPSEY y RITCHIE, 1991). Es un polipéptido de 27 aminoácidos, de los cuales 14 se situan en la misma secuencia que el glucagón (MUTT et al., 1966). Es producida por las células S situadas en el duodeno, sobre todo duodeno proximal, y yeyuno superior.

Su liberación es provocada por la presencia de ácido en el duodeno, y su principal acción es estimular la producción de jugo pancreático rico en agua y bicarbonato, para neutralizar el pH ácido del duodeno. Además de este efecto, la secretina inhibe la secreción ácida estimulada por la gastrina a través de un mecanismo no competitivo, actuando sobre un receptor diferente del de la gastrina, pero que interactúa con el de ésta, dado que la secretina ejerce su acción selectivamente contra la gastrina pero no contra la histamina ni contra el estímulo colinérgico. Tanto la estimulación de la secreción pancreática como la inhibición de la secreción gástrica, están cuantitativamente relacionados con el grado de acidificación duodenal (JOHNSON et al., 1971), y podría estar mediada principalmente por las prostaglandinas (TAKEUCHI et al., 1991).

Entre otras múltiples acciones realizadas por la secretina, se encuentran la de estimular la secreción de pepsina, aumentar la producción de moco de la mucosa intestinal y la de actuar sinérgicamente con la CCQ, al aumentar la respuesta de la secreción enzimática pancreática y aumentar la contracción de la vesícula biliar inducidas ambas por la colecistoquinina.

Inhibe el vaciamiento gástrico, el tono del esfínter esofágico inferior y la contracción del colon. Ni la vagotomía ni la atropina interfieren con la liberación de secretina.

Actualmente ya se puede disponer de secretina humana sintética, que es similar en potencia y efectos a la secretina de cerdo utilizada hasta ahora, y de la que sólo se diferencia en dos aminoácidos (CHRIST et al., 1988).

Secretina humana

Secretina His-Ser-Asp-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser
-Glu-Leu-Ser-Arg-Leu-Arg-Glu-Gly-
-Ala-Arg-Leu-Gln-Arg-Leu-Leu-Gln-
-Gly-Leu-Val-NH_2

El par de aminoácidos subrayados (Glu-Gly en la secretina humana), se corresponden con el par Asp-Ser en el cerdo.

b.2) GLUCAGON

Es un péptido de 29 aminoácidos producido por las células alfa de los islotes de Langerhans pancreáticos, y cuya principal acción es la de aumentar la glucemia, oponiéndose así al efecto de la insulina. Esta acción la realiza provocando la desintegración del glucógeno (glucogenolisis), aumentando la neoglucogénesis, y aumentando la lipolisis (GUYTON, 1983).

A nivel gástrico e intestinal se han encontrado péptidos que presentan inmunorreactividad cruzada con los anticuerpos antiglucagón (SUTHERLAND et

al., 1948). A estas sustancias se les denomina enteroglucagón, y hasta el momento hay dos tipos aislados, uno de peso molecular 2.900 daltons o GLI (glucagon like inmunoreactivity), y otro de peso molecular 3.500 daltons.

Las células AL (A-like) o A de la mucosa gástrica y las celulas EG del intestino grueso, sintetizan y liberan enteroglucagón. Son estimuladas por la aparición de hidratos de carbono y de triglicéridos de cadena larga, en el tubo digestivo (PEARSE et al., 1977). Las acciones de este enteroglucagón son idénticas a las del glucagón pancreático, y también como en el caso de este, inhibe la secreción gástrica e inhibe de forma intensa la liberación de gastrina (BECKER et al., 1973). Hoy en día, se piensa también que el enteroglucagón pueda representar a un factor de crecimiento intestinal, que actúe sobre la mucosa del intestino, estimulándola a crecer (BLOOM, 1987).

Recientemente se ha podido comprobar que en el preproglucagon, molécula de la que inicialmente forma parte el glucagon al ser sintetizado, existen otros dos péptidos denominados GLP-1 y GLP-2 (*glucagon-like peptide*), de los cuales, la amida que forma el primero (GLP-1), es también un péptido biológicamente activo que estimula la liberación de somatostatina e inhibe la secreción de gastrina, probablemente actuando por vías no neurales, e inhibe también la secreción ácida gástrica (BISSELE et al., 1990). El GLP-1 ejerce un efecto estimulador directo de las células parietales de la rata, y que este efecto está mediado por el AMPc y es independiente de los receptores H_2 (SCHMIDTLER et al., 1991). Por tanto, el glucagón podría ejercer tanto una estimulación como una inhibición de la

sereción gástrica; y estudios recientes lo confirman de tal manera que, el glucagón induce hipo o aclorhidria en 2/3 de los sujetos estudiados e hiperclorhidria en un 20% aproximadamente. No infiluye sobre la secreción de pepsinógeno I (ANDRRICA et al., 1990).

La hiperglucemia que se produce tras una gastrectomía puede deberse a la elevación del GLI; y el efecto beneficioso de la secretina en esta situación, puede ser consecuencia de la supresión que induce en la liberación de GLI. Se ha aislado una nueva forma, de considerable tamaño, que por estar formada por 100 aminoácidos, se denomina glicentina.

b.3) VIP

El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) fue aislado en la mucosa del intestino delgado proximal (SAID et al., 1972). Posee 28 aminoácidos y se encuentra en las células H del intestino grueso y en las fibras nerviosas del sistema nevioso autónomo del tracto digestivo. También se encuentra en el sistema nervioso central, presentando las mayores concentraciones en hipotálamo y en el córtex cerebral. Por todas estas localizaciones parece poseer un importante papel como neurotransmisor (PEARSE et al., 1977).

El VIP es liberado por el ácido clorhídrico intraduodenal, etanol y grasas, así como por la estimulación vagal, aunque lo hace por una vía no colinérgica, ya que la atropina no modifica los niveles de VIP (HOLST et al., 1992).

Su principal acción es la de realizar una potente vasodilatación de arterias y arteriolas, y puede provocar hipotensión. Sobre la secreción ácida gástrica actúa como inhibidor, impidiendo la secreción de gastrina, efecto que podría realizar estimulando las células productoras de somatostatina, la cual a su vez influiría negativamente sobre las células gastrínicas (MARTINDALE et al., 1982). Se ha demostrado un incremento sustancial en la secreción de SMT por estímulo del VIP (HOLST et al., 1992), y es una repuesta directa y no mediada por una acidificación luminal, de hecho, antagonistas del VIP inhiben la secreción de SMT mediada por VIP (SCHUBERT, 1991). El VIP es capaz de inhibir la secreción ácida gástrica in vivo, pero en preparaciones glandulares gástricas de diversas especies no pueden inhibir la respuesta de las células parietales a la estimulación con ANPc o con histamina (LETH et al., 1991). No obstante, en otros trabajos se describe que el VIP induce un incremento lento y transitorio de la secreción ácida gástrica basal y estimulada por histamina (SCHUBERT, 1991). El VIP también estimula la secreción pancreática de agua y bicarbonato, y, a grandes dosis, inhibe la secreción de pepsina (TAZI-SAAD et al., 1992).

En 1958, VERNER y MORRISON presentaron al VIP como el agente responsable del síndrome de cólera pancreático, caracterizado por diarrea acuosa, hipocalemia y aclorhidria.

b.4) GIP

La función de esta hormona fue demostrada, de forma inicial, utilizando

un preparado crudo de CCQ, al cual se atribuyó el efecto. En 1969, BROWN y DRYBURGH purificaron el GIP y establecieron su composición química. El polipéptido inhibidor gástrico (GIP) posee 43 aminoácidos y es producido por las células K del duodeno e intestino delgado (BROWN et al., 1975). Es liberado por la presencia de glucosa y grasas en el intestino, provocando el aumento de sus niveles plasmáticos. La infusión intraduodenal de aminoácidos o bilis también produce una secreción importante de esta hormona. Su denominación alude a las características de sus efectos, ya que inhibe la secreción ácida del estómago inducida por pentagastrina, gastrina, insulina e histamina; inhibe la secreción de pepsina; y suprime la liberación de gastrina estimulada por los alimentos. Incrementa también la liberación de insulina tras la estimulación oral con glucosa. Se ha propuesto que podría ser uno de los factores cuya liberación anormal contribuiría a la etiología de la úlcera duodenal (PEARSE et al., 1977). La estimulación de GIP, provocada por el alimento, aumenta tras una vagotomía troncular y con la estimlación betaadrenérgica, y se inhibe con una estimulación alfaadrenérgica. El GIP inhibe también la actividad motora del estómago y reduce la presión del esfínter esofágico inferior.

b.5) BOMBESINA

La bombesina es un tetradecapéptido (14 aminoácidos) originalmente aislado por ERSPALMER en la piel de cierta rana, y que se ha descubierto también en el estómago e intestino de los mamíferos. Se ha encontrado un material de inmunorreactividad similiar a la bombesina, en altas concentraciones en la mucosa gástrica humana, así como en las capas musculares

del antro y del fundus del estómago. La bombesina es un potente estimulante de la liberación de gastrina en todas las especies estudiadas, y se ha demostrado que induce la liberación de gastrina también en el hombre (LUNDELL et al., 1987).

A partir del tejido gástrico no antral porcino, se ha aislado una hormona peptídica de 27 aminoácidos con una notable secuencia homóloga con la bombesina, y se la ha denominado péptido liberador de gastrina (GRP o gastrin releasing peptide). La GRP pose efectos biológicos similares a la bombesina, así como, una actividad equipotente (HILDEBRAND et al., 1991). Se ha sugerido que el GRP juega un papel en la neurorregulación de la secreción de gastrina en el antro, pero el péptido parece producir una amplia variedad de efectos biológicos, que incluyen la estimulación de la secreción ácida gástrica (probablemente secundaria a la liberación de gastrina) (LETH et al., 1991), estimulación de la secreción de enzimas pancreáticos, contracción de la vesícula biliar y de la musculatura lisa intestinal, y liberación de varios péptidos reguladores gastrointestinales (LUNDELL et al., 1987, 1989; HILDEBRAND et al., 1991).

La bombesina y el GRP se encuentran tanto en el interior de células endocrinas como en las fibras nerviosas de los plexos nerviosos intrínsecos del estómago. Son liberados en el antro mediante la estimulación vagal no colinérgica, ya que la atropina no modifica la secreción de GRP (HOLST et al., 1992), y elevan los niveles de gastrina por un mecanismo independiente del control vagal, e independiente del pH gástrico (GREENBERG, 1987). La estimulación vagal estimula la secreción de bombesina, y la glucosa e

insulina pueden modular estos efectos (MADAUS et al., 1991). La bombesina además de en los plexos nerviosos intrínsecos gástricos, también se puede encontrar en el sistema nervioso central (hipotálamo), hechos por los que se la considera ya como un neurotransmisor.

4.A.1.c. Otras hormonas.

c.1) SOMATOSTATINA (SMT).

La somatostatina o factor inhibidor de la secreción de hormona del crecimiento (GH-RIH), es un péptido de 14 aminoácidos unidos por un puente disulfuro, aislado por primera vez en el hipotálamo del cerdo (BRAZEAU et al., 1973).

Primero se identificó a la somatostatina como un producto específico de las neuronas hipotalámicas, pero más tarde se observó que era también producida en las células D de los islotes de Langerhans en el páncreas. También se han extraido cantidades considerables de somatostatina del intestino, la mayor parte de las cuales eran sintetizadas por las células D que se encuentran en elevada proporción en el antro gástrico, aunque una pequeña cantidad era producida en un tipo particular de neurona del plexo neural mientérico y submucoso. Actualmente se sabe que es un producto común en el sistema nervioso central y en las fibras nerviosas de otros tejidos como el sistema genitourinario, corazón, ojo, tiroides, timo y piel (BLOOM, 1987; GYR y MEIER, 1992).

Además de inhibir la liberación de la hormona del crecimiento, la somatostatina disminuye la liberación de insulina y de glucagón en el páncreas, y la liberación de gastrina en el estómago. Hay ademas una larga lista de péptidos reguladores cuya liberación es inhibida por la somatostatina, por ello se le ha puesto el sobrenombre de "cianuro endocrino", término que no es completamente exacto, ya que hay muchos otros péptidos que no se ven fisiológicamente inhibidos por ella (BLOOM, 1987).

La somatostatina no sólo inhibe la liberación del péptido hormonal, sino que a menudo inhibe también el tejido diana. En el caso de la secreción ácida gástrica, la somatostatina inhibe la liberación de gastrina, pero también inhibe la secreción de pepsina y de ácido clorhídrico, independientemente de la vía de administración (JOHANSEN y BECH, 1991). Bloquea la secreción de pepsinógeno inducida por carbacol y CCQ de forma dosis dependiente, y también la inducida por histamina (TANI y TANAKA, 1990). Las células G y células principales poseen un receptor citoplásmico sobre el que actúa la GH-RIH. En la célula parietal el mecanismo de acción parece ser múltiple. En principio, el mayor efecto inhibitorio de la somatostatina sobre la célula oxíntica, ocurriría a través de la subunidad inhibitoria del sistema de la adenilciclasa.

La somatostatina inhibe la secreción ácida estimulada por histamina, lo que sugiere que actúa a nivel del sistema de la adeniciclasa impidiendo la formación de AMPc (ZDON et al., 1987). Por otro lado, la somatostatina podría realizar una parte de su efecto inhibitorio, actuando sobre localizaciones intracelulares ademas de sobre receptores de membrana, tal vez

activando una fosfatasa que disocie complejos proteínicos en el citosol celular (ZDON et al, 1987). Las células productoras de SMT, células D del antro, parecen estar estructural y funcionalmente acopladas a las células G productoras de gastrina (SAFFOURI et al., 1984). Se piensa que la secreción de gastrina esta regulada por dos sistemas neuronales intramurales:

1.- Un sistema colinérgico que estimula la secreción de gastrina por inhibir la liberación de somatostatina.

2.- Otro sistema no colinérgico que libera bombesina y esta estimula la secrecion de gastrina.

Somatostatina

Somatostatina	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp | | Cys-Ser-Thr-Phe-Thr-Lys	
Receptores		
	1.- Células G ---------->	- Receptor citoplásmico
	2.- Células principales ---------->	- Receptor citoplásmico
	3.- Células parietales ---------->	- Receptor de membrana, (Subunidad inhibidora del sistema adenilciclasa) - Localización intracelular (Posible activación de una fosfatasa)

(ZDON et al., 1987)

Además de lo reseñado en ese esquema, existirían neuronas bipolares que unirían a las neuronas reguladoras colinérgicas y bombesinérgicas con los estímulos luminales. Alternativamente, las propias neuronas reguladoras

podrían ser capaces de detectar el estímulo luminal, y además, el estímulo luminal actuaría directamente sobre las células gastrínicas y somatostatínicas (SAFFOURI et al., 1984).

Finalmente, la somatostatina también estimula la liberación de prostaglandinas, que aumentan la producción de moco y la tasa de renovación de las células de la mucosa gástrica. De este modo ayuda a realizar una función defensiva de la misma. Por otro lado, la somatostatina disminuye la producción de histamina e inhibe la liberación de la secreción pancreática de enzimas y bicarbonato, y la contracción de la vesícula biliar.

Debido a la multitud de efectos se han desarrollado análogos que posean mayor potencia para su aplicación clínica, como ocurre con los octapéptidos RC-160 y RC-121, que son más activos que la SMT-14 para inhibir la secreción ácida gástrica (SCHALLY et al., 1990).

El control en la liberación de SMT se encuentra sujeto a múltiples factores: se conoce de la existencia de receptores de gastrina en las células D de la mucosa fúndica del perro (CHUANG et al., 1991); también puede estar inducida por la activación de receptores "CCQ-type" (EISSELE et al., 1991; ROCHE et al., 1991), la presencia de SMT, tanto exógena como endógena, en el núcleo ventromedial de hipotálamo afecta a los niveles de SMT gástrica en la rata, siendo necesaria la integridad de los nervios vagos para este fenómeno (QO et al., 1990). También se ha demostrado una menor sensibilidad de la SMT a su estimulación por glucagón tras un

tratamiento con famotidina (YOSHIKAWA, 1991). El nervio vago disminuye la liberación de SMT por vía colinérgica, aunque parece que también incrementa la secreción de SMT por impulsos no colinergicos (HOLST et al., 1992).

Los posibles mecanismos encargados del control de la libaración de SMT quedan reflejados en el siguiente cuadro (FIGURA 10):

LIBARACION DE SOMATOSTATINA.

1.- Los niveles plasmáticos basales están influidos por el tono vagal, receptores colinérgicos y adrenérgicos, prostaglandinas, fluctuaciones en complejo motor migratorio y el ritmo circadiano.

2.- Los niveles plasmáticos postprandiales son estimulados por la comida, ácido intraluminal, bilis y nutrientes circulantes; son modulados por el tono vagal, las prostaglandinas y los receptores colinérgicos, adrenérgicos histaminérgicos y opiáceos.

3.- Hormonas que estimulan la liberación de somatostatina:
- In vivo: bombesina, CCQ, gastrina-17, GIP y secretina
- En el páncreas aislado de la rata: CCQ, gastrina, GIP, secretina, VIP y sustancia P
- En el estómago aislado de la rata: bombesina, GIP, pentagastrina, secretina.

Mecanismos reguladores de la liberación de somatostatina

La capacidad que tiene de inhibir la secreción ácida gástrica, el flujo sanguíneo del aparato digestivo y de las secreciones intestinales, es el motivo por el cual se utiliza como agente terapéutico para la enfermedad ulcerosa, las varices esofágicas sangrantes, las fístulas intestinales y los cuadors oclusivos intestinales.

Como hemos podido observar, los mecanismos reguladores que intervienen en la liberación de las hormonas gastrointestinales relacionadas con la producción de la secreción ácida gástrica, son complejos, lo cual hace más difícil entender el funcionamiento de los procesos dirigidos hacia la síntesis y liberación del jugo gástrico.

c.2) NEUROTENSINA

Es un polipéptido de 13 aminoácidos, que fue originalmente aislado en el hipotálamo bovino (CARRAWAY et al., 1973). Se produce en las células N del intestino delgado distal, y también se ha encontrado en menor cantidad en el estómago (MOGARD et al., 1987).

El estímulo más potente para la liberación de neurotensina es la grasa. En los humanos, la comida grasa mixta aumenta los niveles plasmáticos de neurotensina conformando un pico secretorio que alcanza su nivel máximo a los 45 minutos. La glucosa o los aminoácidos ingeridos no parecen tener efecto sobre los niveles de neurotensina. La bombesina parece estimular la liberación de neurotensina, tanto en humanos como en perros.

Se ha sugerido que la neurotensina es un regulador hormonal de las funciones gastrointestinales postprandiales, dado que sus niveles en plasma se elevan en sangre periférica tras la comida, y su administración intravenosa estimula la contracción de la vesícula e inhibe la secreción gástrica, entre otros efectos (MOGARD et al., 1987), sin embargo, parece

ser necesaria la presencia de SMT para que la neurotensina exogena inhiba la secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina (HAMMER et al., 1991). Otros trabajos demuestran que los efectos de la neurotensina son impedidos por el empleo de inhibidores de la ciclooxigenasa, sugiriendo que las prostaglandinas pueden mediar algunos de los efectos de la neurotensina.

La neurotensina parece inhibir la función de la celula parietal mediante un mecanismo que no incluye la inhibición de la liberación de gastrina. Del mismo modo, un efecto directo de la neurotensina sobre la célula parietal es improbable , ya que no parecen existir receptores para la misma en este tipo celular. Igualmente, la neurotensina no inhibe la secreción ácida estimulada por la histamina, mientras que la inhibición que provoca sobre la secreción gástrica es abolida por la vagotomía. Todos estos datos, parecen no conceder un papel hormonal a la neurotensina en su acción sobre la secreción gástrica, ya que además, los niveles fisiológicos que alcanza en plasma tras una comida rica en grasa, no se acercan a los niveles requeridos para inhibir la producción de ácido, durante la infusión intravenosa de neurotensina sintética. (MOGARD et al., 1987; TAZI-SAAD et al., 1992).

Neurotensina

Neurotensina	Glu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-OH

La neurotensina actúa también dentro del sistema nervioso central y produce una amplia variedad de efectos periféricos. Recientemente se ha podido comprobar que la administración intracerebroventricular de la hormona inhibe la SAG basal y la estimulada por pentagastrina, 2-deoxi-glucosa y carbacol, pero no la estimulada por histamina. El núcleo ventral de tegumento y el acumbens, que representan el sistema mesolímbico dopaminérgico, es una localización importante para la interacción entre receptores de neurotensina y dopamina para producir protección mucosa gastrica (XING et al., 1991). Estos efectos, que estarían en consonancia con los descritos en el párrafo anterior, podrían ser mediados por receptores α-adrenérgicos del sistema nervioso central (ZHANG et al., 1989)

Sin embargo, recientemente se ha podido comprobar que la neurotensina estimula la secreción ácida gástrica ante la presencia de proteinas en el estómago, pero sólo cuando el estímulo inducido por los restos proteicos no es máximo, ya que en este caso el propio estímulo ejercido por los mismos, oculta este fenómeno contrario a lo expuesto en un principio. Este mecanismo, que podría estar mediado por la liberación de gastrina, ha sido observado en el perro y podría otorgar a la neurotensina un papel de estímulo fisiológico de la secreción ácida ante la presencia intragástrica de proteinas (EYSSELEIN et al., 1990).

Otros autores no encuentran ninguna influencia de la neurotensina ni sobre el volumen ni sobre la concentración de la secreción ácida gástrica (ZANELLI et al., 1992).

En el Sd. de Dumping, se ha encontrado una elevación en los niveles de neurotensina, y, por sus efectos hipotensivos, se supone que puede ser responsable del mismo.

c.3) ENTERO-OXINTINA

La existencia de la enterooxintina, responsable de la fase intestinal de la secreción ácida del estómago, todavía sigue siendo hipotética. Fue descubierta al realizar una serie de experiencias, en las que se colocaban proteínas en la luz del intestino delgado de perros, y se observó que se producía una estimulación de la secreción ácida gástrica (GREGORY et al., 1941). Posteriormente se observó que al realizar un shunt porto-cava, se producía una hipersecreción ácida gástrica. Esta relación evidenciaba la existencia de un factor estimulante de la fase intestinal de la secreción gástrica, que era normalmente degradado en casi su totalidad por el hígado. Se descartó que este agente fuera la gastrina, y su lugar de producción es probablemente el yeyuno. Tiene, pues, una acción estimulante de la secreción ácida gástrica (ORLOFF et al., 1979).

c.4) PP (POLIPEPTIDO PANCREATICO)

Es un polipéptido de 36 aminoácidos de cadena lineal, cuya secuencia no posee ninguna similitud con cualquier otra hormona conocida (CHANCE et al., 1975). Se produce en el páncreas y en menor cantidad en el intestino, en las células PP. Su acción es opuesta a la de la CCQ, inhibe la contrac-

ción de la vesícula biliar y la secreción de enzimas del páncreas. Sus niveles plasmáticos se elevan tras las comidas (SCHWARTZ et al., 1978).

El test de la comida ficticia induce un incremento inmediato de los niveles de PP, mientras que despues de practicar una VGP, el test no modifica los niveles de PP, lo que sugiere que se necesita una integridad vagal para la liberación de PP (SZAFFAN et al., 1991)

c.5) SEROTONINA

Es una hormona digestiva, no peptídica, que se encuentra presente en las células cromafines del aparato digestivo. El contenido de serotonina en la mucosa se deplecciona por la estimulación vagal. Los estímulos fisiológicos para la liberación de serotonina son los impulsos vagales, el aumento de presión intraluminal, la estimulación ácida de la mucosa duodenal y la grasa intraduodenal. Se ha sugerido que puede ser uno de los mensajeros fisiológicos, que se originan en el duodeno para inhibir la secreción gástrica cuando este se acidifica (JAFFE et al., 1977). La serotonina posee un efecto inhibidor sobre la secreción ácida y péptica independientemente de la vía de administración utilizada (JOHENSEN y BECH, 1991)

c.6) PROSTAGLANDINAS

Acerca de estas sustancias y su mecanismo para inhibir la SAG, ya nos hemos referido anteriormente, y serán estudiadas con más detalle en un

capítulo posterior; sólo añadiremos que entre otros efectos, causan estimulación de la motilidad intestinal, estimulación de la secreción de moco y aumento del flujo sanguíneo gástrico, mecanismos por los que ejercen su acción de "citoprotección".

c.7) PEPTIDO YY (PYY).

Es un polipéptido de 36 aminoácidos, inicialmente aislado en el intestino del cerdo. Guarda una secuencia homóloga con el PP, por lo que se piensa que pueden formar un grupo hormonal distinto. Entre sus acciones destacan la de inhibir la secreción de bicarbonato pancreático y la de inhibir la secreción ácida gástrica inducida por la pentagastrina (ADRIAN et al., 1985), pero no la estimulada por histamina in vitro (LETH et al., 1991). Tal y como apuntabamos para el enteroglucagón, se ha señalado que el PYY también podría ejercer un papel como factor trófico sobre la mucosa intestinal (BLOOM, 1987).

c.8) PANCREASTATINA

La pancreastatina es un péptido de 49 aminoácidos recientemente identificado (TATEMOTO et al., 1986) y aislado en el páncreas porcino, pero que se ha comprobado que existe también en el páncreas de numerosos mamíferos incluyendo al hombre. Esta hormona presenta similitudes estructurales con diferentes péptidos conocidos, entre ellos con la gastrina.

Entre sus efectos se encuentra el de inhibir la liberación de insulina estimulada por la glucosa, y la producción de amilasa activada por la CCQ. La pancreastatina ha sido detectada también en el estómago mediante técnicas de inmunohistoquímica, sin embargo sus efectos sobre la SAG no están claros. Los diversos estudios realizados hasta el momento han proporcionado datos contradictorios. En algunos casos se ha demostrado que inhibe la SAG estimulada por la histamina y el carbacol sin afectar la adenilciclasa ni alterar los niveles de somatostatina, con lo que actuaría a nivel de un receptor de membrana propio (LEWIS et al., 1988). En otros estudios realizados en perros, se ha comprobado que puede aumentar la SAG mediante un mecanismo independiente de los sistemas colinérgico, histaminérgico o gastrínico (HASHIMOTO et al., 1990).

c.9) OTRAS ENTEROGASTRONAS

Con el término enterogastrona, debemos entender cualquier hormona liberada en el intestino con la acción de inhibir la secreción gástrica (deriva de *enteron*, *gastron*, chal*one*) (JOHNSON et al., 1971). Entre estas hormonas, existen algunas a nivel de hipótesis, que aun no se han aislado ni identificado y que son:

1.- Enterogastrona, se origina en la mucosa intestinal, y es liberada al llegar grasas al intestino.

2.- Bulbogastrona, originada por la mucosa del bulbo duodenal al ser estimulada por la acidez (NILSSON, 1978).

4.A.2. Elementos neurales.

4.A.2.a. Fibras vagales.

Los elementos neurales que intervienen en la regulación de los procesos destinados a la producción del ácido gástrico, vienen representados fundamentalmente por las fibras parasimpáticas del vago y los reflejos del plexo mientérico del estómago. Las señales nerviosas que producen secreción gástrica, nacen en los núcleos motores dorsales del vago, y bajan por este décimo par craneal hasta el plexo mientérico que acaba inervando a las glándulas gástricas productoras de ácido. La mayoría de los autores consideran al sistema vagal como el verdadero modulador de la secreción gástrica (VARAS, 1980; HIRSCHOWITZ, 1982; FELDMAN, 1984; GARCIA-SANCHO, 1985_b).

Los impulsos vagales influyen sobre la secreción de ácido, al menos de tres formas:

1.- Actúan directamente sobre las células parietales para estimular la secreción ácida.
2.- Liberan gastrina de las células G antrales.
3.- Incrementan la sensibilidad de las células parietales a la gastrina.

Los reflejos vagales se pueden originar a partir del estómago (fase gástrica de la secreción), o a partir del encéfalo (fase cefálica de la

secreción gástrica). Se sabe que la distensión del fondo y cuerpo del estómago produce un reflejo vagal largo o reflejo colinérgico vago-vagal que estimula a las células parietales (GROSSMAN, 1962).

Junto a este reflejo largo, existen reflejos colinérgicos locales situados en los plexos intramurales, cuyas vías aferentes y eferentes se encuentran limitadas a la pared del estómago. Estos reflejos locales operan tanto en el área de las glándulas oxínticas para estimular a las células parietales, como en el área glandular pilórica, para estimular la liberación de gastrina (DEBAS et al., 1974). Estos reflejos cortos de plexos intramurales pueden ser:

1.- Oxinto-oxíntico, provocado por la distensión de la región fúndicocorporal y estimula a las células parietales mediante la liberación de acetilcolina.

2.- Oxinto-pilórico, originado también por la distensión del cuerpo y fundus gástrico, tiene como objetivo liberar gastrina de las células G antrales, y estimula la secreción de ácido en las células parietales.

3.- Píloro-pilórico, se origina por la distensión del antro sólo cuando no existe ácido en él, ya que libera gastrina de las células G. El ácido actúa a nivel eferente de este reflejo y lo anula.

4.- Píloro-oxíntico, también se origina por la distensión del antro, y estimula directamente a la célula parietal, sin liberar gastrina, no anulándose ante la presencia de ácido en el antro (DEBAS et al., 1974).

Como ya se ha apuntado también en apartados precedentes de este capítulo, los estímulos químicos (proteínas y aminoácidos sobre todo), pueden actuar sobre las células G directamente provocando la liberación de gastrina, o bien, pueden originar otro tipo de reflejos cortos colinérgicos en los plexos intramurales, que estimulen también la secreción de gastrina (SAFFOURI et al., 1984).

4.A.2.b Sistema simpático.

Además del vago, la división simpática del sistema nervioso autónomo también ejerce un cierto control sobre la secreción de jugo gástrico, sin embargo, el papel jugado por el mismo está poco claro. En principio, los estímulos mediados a través de α-receptores producen un efecto inhibitorio sobre la producción de jugo gástrico, inhibición que podría ser debida a una reducción del flujo sanguíneo dirigido a la mucosa. Por su parte, los receptores β-adrenérgicos parecen actuar tanto inhibiendo como estimulando la secreción de ácido (CANFIELD et al., 1981). Se ha demostrado experimentalmente que la noradrenalina disminuye el flujo sanguíneo gástrico e incrementa la presencia del daño tisular (TEPPERMAN y WHITTLE, 1991).

Las catecolaminas liberadas por el sistema simpatoadrenal actúan a través de α-receptores, inhibiendo la secreción ácida y disminuyendo el

flujo sanguíneo al estómago (YOKOTANI et al., 1983), mientras que, por otro lado, elevan los niveles de gastrina, hecho comprobado al observarse la hipergastrinemia desarrollada por pacientes con feocromocitoma, que cede inmediatamente al extirparse quirúrgicamente el tumor (HAYES et al., 1972). No se han demostrado receptores adrenérgicos en las células principales por lo que la inhibición de la secreción ácida gástrica y de pepsina se realiza por un mecanismo indirecto (TAZI-SAAD et al., 1992).

El papel dual que juegan las vías β-adrenérgicas se pone de manifiesto ante el hecho de que, en unos casos la distensión gástrica estimula éstas vías liberando gastrina (PETERS et al., 1982), mientras que en otros, se inhibe la secreción gástrica activando β-receptores (DIMALINE et al., 1986), inhibición que podría estar mediada a través de la liberación de somatostatina, ya que se ha comprobado como en cultivos de células del fundus, la adrenalina y los β-agonistas son capaces de estimular la producción de esta hormona. El isoproterenol (β_2-adrenérgico) aumenta la producción de fosfolípidos en la mucosa gástrica, por lo que también ejerce un posible papel en la capacidad protectora de la misma (SLOMIANY et al., 1992).

También se ha observado cómo tras la activación del reflejo cardiovascular en respuesta a la hipovolemia, que es mediado por el sistema simpático, se produce una disminución de la secreción de ácido y de bicarbonato (SJOVALL et al., 1990). Este mecanismo tal vez no sea más que la consecuencia de la vasoconstricción que sufre la mucosa gástrica como

parte del reflejo mencionado, pero pone de manifiesto la implicación del sistema simpático en la regulación de la secreción ácida.

De cualquier forma, la importancia que las fibras simpáticas puedan tener en lo referente al control y regulación de los mecanismos productores de ácido gástrico, permanece aun sin clarificar. Tal vez sea preciso, en principio, un íntimo conocimiento de las vías neurales parasimpáticas, predominantes en el control de los procesos gástricos, antes de abordar el estudio de la porción simpática del sistema nervioso autónomo.

4.B. Integración de los elementos implicados en la regulación de la secreción ácida gástrica.

Tras haber estudiado aisladamente a la mayor parte de los elementos, tanto hormonales como neurales, que toman parte en la regulación de la secreción gástrica clorhídrica, cambiamos el punto de enfoque para pasar a describir la producción de ácido en relación al proceso digestivo, interconectando de manera funcional los elementos y mecanismos que ya hemos visto por separado.

La secreción gástrica es mantenida durante los periodos de ayuno y durante los periodos de ingesta de alimentos, resultando ser una función o actividad cíclica. De este modo, podemos considerar:

1.- **Secreción ácida basal**, interdigestiva o espontánea. Desarrollada durante los periodos de ayuno; y una

2.- **Secreción ácida estimulada** o del periodo digestivo. Se desarrolla durante las comidas.

Así pues, estudiaremos ambas por separado.

4.B.1.- *Secreción ácida basal*

En situaciones de ayuno, es decir, cuando hay ausencia de ingesta de alimento y no existen estímulos externos visuales u olfatorios, persiste una producción de jugo gástrico. Esta secreción se considera como secreción basal y, como ya veremos posteriormente, podemos explorarla clínicamente obteniendo el BAO (basal acid output).

Los niveles basales de ácido no son constantes, sino que fluctuan a lo largo del día. El valor promedio en el varón normal sin niguna úlcera conocida es de aproximadamente 1.5 a 2.0 mEq./hora (McGUIGAN, 1989a). Los niveles más altos se observan entre las catorce y las veintitrés horas del día, mientras que los más bajos aparecen entre las cinco y las once de la mañana (MOSTACERO et al., 1986).

Los elementos encargados de mantener esta producción basal en ausencia de estímulo alimenticio, parecen ser la gastrina y el vago. En principio, los valores plasmáticos de gastrina no influyen de forma decisiva sobre el BAO, ya que los ascensos y caidas de los mismos no se relacionan con las fluctuaciones que la secreción basal experimenta. Por otro lado, ya es bien conocido como tras la realización de una vagotomía, se produce una

hipergastrinemia, mientras que los valores basales de ácido disminuyen (JOHNSTON et al., 1973; HOLLINSHEAD et al., 1985; GREENBERG, 1987).

Por el contrario, es el vago el que posee una estrecha relación con los valores de ácido en el periodo interdigestivo, ya que mantiene un estímulo directo sobre la célula parietal, libera gastrina de las células G e incrementa la sensibilidad de la célula parietal hacia la gastrina y hacia otros secretagogos (DEBAS et al., 1974; MOSTACERO et al., 1986). De este modo el BAO estaría representado por el tono vagal. No podemos medir la actividad vagal directamente, pero podemos recurrir a un artefacto para hacerlo de forma indirecta. Sabemos que el vago regula los niveles de polipéptido pancreático (SCHWARTZ et al., 1978), de modo que las fluctuaciones que este experimenta al ser regulado por el vago pueden reflejar el tono de la actividad vagal bajo condiciones basales. Como se ha observado que los niveles del PP oscilan junto con el cociente BAO/PAO, las variaciones que el BAO experimenta, dan índice de las variaciones del tono vagal (MOSTACERO et al., 1986).

4.B.2.- *Secreción ácida estimulada*

Tradicionalmente se dice que la secreción gástrica discurre en tres etapas separadas: una *cefálica*, una *gástrica*, y una *intestinal*. Sin embargo, este esquema no hay que entenderlo como algo rígido o estanco, ya que, estas tres fases suceden de manera simultánea, sobreponiéndose y potenciándose entre sí.

4.B.2.a. Etapa cefálica

La fase cefálica de la secreción ácida tiene lugar antes de que los alimentos lleguen al estómago. La fase vagal o cefálica se origina con la visión, el olor, el sabor, la masticación o el recuerdo de una comida apetitosa. La estimulación cefálica de la secreción ácida gástrica también se produce como consecuencia de la hipoglucemia. Las señales nerviosas originadas pueden partir de la corteza cerebral o del hipotálamo, pero son vehiculizadas en los centros bulbares del vago hacia fibras eferentes, que terminan liberando acetilcolina en las glándulas fúndicas y pilóricas gástricas. En las primeras, se estimula la secreción clorhidropéptica (ácido y pepsina), en células oxínticas y principales respectivamente; y en las segundas, se estimula la liberación de gastrina en las células G, la cual su vez pasaría a la circulación y llegaría hasta las células parietales estimulándolas. De este modo, el vago a través de la acetilcolina, produce dos acciones o efectos, uno directo (sobre células parietales y principales); y otro indirecto (sobre células gastrínicas) (GARCIA-SANCHO, 1985b). Además de la acetilcolina, parece haber otro tipo de neurotransmisores implicados en esta fase, como es el caso de la bombesina y el GRP, que participan en esta fase elevando los niveles de gastrina (GREENBERG, 1987). La estimulación vagal también produce liberación de moco por las células superficiales del estómago. Aunque durante la fase cefálica la intensidad de la respuesta ácida es superior a la de las otras dos fases, dado que su duración es relativamente corta, sólo resulta responsable de la producción del 20% al 30 % del volumen total de ácido producido en el hombre como respuesta al alimento.

Clínicamente podemos explorar la fase cefálica de la secreción mediante varias pruebas. Las más utilizadas son la prueba de la comida ficticia o de la alimentación simulada, en la que tras masticar una comida en la boca, ésta es escupida sin deglutir nada, o bien si se trata de animales, es derivada al exterior mediante una esofagostomía tras ser deglutida; la CCK endógena podría estar involucrada en las respuestas motora antral, de gastrina y de PP tras realizar la prueba de la comida simulada (KATCHINSKI et al., 1992). La prueba de la hipoglucemia insulínica, en la que se provoca una hipoglucemia que estimula los centros vagales vía hipotálamo; y la prueba de la 2-deoxiglucosa.

De los estímulos ejercidos por el vago, el más importante parece ser la estimulación directa de las células parietales, ya que cuantitativamente es el más elevado. En apoyo de este efecto, se coloca el hecho de que tras una *vagotomía gástrica proximal*, la producción de ácido es mínima, mientras que si realizamos una antrectomía, la respuesta a la fase cefálica de la secreción permanece prácticamente invariable. Por otro lado, hoy se postula que al practicar una vagotomía gástrica proximal se retiraría una vía inhibitoria de la liberación de gastrina localizada en el estómago proximal. Así pues, la etapa cefálica contendría vías estimuladoras de la gastrina y vías inhibidoras de la misma (FELDMAN et al., 1979).

4.B.2.b. Etapa gástrica

Esta fase se inicia con la llegada del alimento al estómago, y desencadena los estímulos más potentes para la liberación de ácido clorhídrico.

Esencialmente, los mecanismos que se ponen en marcha en esta etapa son dos:

a) Distensión gástrica (estímulo mecánico)

La distensión del estómago origina una serie de reflejos que ya hemos descrito en apartados anteriores, y que podemos clasificar como reflejos locales en el plexo mientérico gástrico o reflejos cortos, y reflejos vagovagales o largos que ascienden hasta el tallo cerebral y vuelven al estómago. Ambos tipos de reflejos producen estimulación parasimpática, por medio de acetilcolina, de las glándulas gástricas. A los reflejos cortos ya veíamos que podíamos clasificarlos según se originaran en el cuerpo, fondo o antro gástricos, y según si el antro estuviera acidificado o no. Así teníamos reflejos oxintooxínticos, oxintopilóricos, píloropilóricos y píloro-oxínticos (DEBAS et al., 1974).

Además de los sistemas colinérgicos, es muy posible que ante la presencia de ácido en el antro, la distensión del mismo, estimule un sistema no mediado por la acetilcolina, cuyo neurotransmisor sería la bombesina, potente liberador de gastrina independiente del pH gástrico (SAFFOURI et al., 1984; GREENBERG, 1987). También estarían implicadas vías simpáticas en la liberación de gastrina. La distensión antral pondría en marcha una serie de mecanismos β-adrenérgicos que conducirían finalmente a la estimulación de la gastrina (PETERS et al., 1982). Por el contrario, otros autores han demostrado que la distensión del estómago causa una inhibición de la fase gástrica de la secreción ácida, al actuar un reflejo inhibitorio mediado

por receptores β-adrenérgicos. Existe la posibilidad de que el efector final de este reflejo sea la somatostatina (DIMALINE et al., 1986).

b) Estímulo químico

La composición química de los alimentos que llegan al estómago, también estimula la secreción gástrica al ponerse en contacto con los receptores químicos de la mucosa gástrica. Es sobre todo el contenido proteínico y los productos de la digestión de las proteinas, los que estimulan la secreción de ácido. Los polipéptidos y aminoácidos (entre ellos el triptófano y la fenilalanina sobre todo) generan estímulos tendentes a liberar ácido gástrico, activando a las células G antrales directamente y a través de reflejos cortos (GARCIA-SANCHO, 1985b). Los aminoácidos también pueden actuar directamente sobre las células oxínticas en el cuerpo y fundus para estimular la secreción de ácido (RICHARDSON et al., 1975). Finalmente, y de forma indirecta, la proteinas producirían secreción gástrica por un tercer mecanismo, que sería el tamponamiento del pH ácido, el cual se elevaría y estimularía la liberación de gastrina, ya que como sabemos los cambios en el pH actúan como mecanismo de control de la liberación de gastrina. Otras sustancias estimuladoras de la secreción ácida son: té, café, leche y alcohol (KHANA y ABRAHAM, 1990).

La glucosa y la grasa también liberan gastrina, sin embargo, con la glucosa el aumento de la gastrina sérica es demasiado pequeño y transitorio para elevar la secreción de ácido; y la grasa probablemente libera inhibidores indetectables que contrarrestan el efecto de la gastrina sobre

la secreción ácida (RICHARDSON, 1976). En términos generales, los carbohidratos y las grasas son inhibidoras de la secreción de ácido (KHANA y ABRAHAM, 1990).

Como se puede observar, en la etapa gástrica de la secreción, el mediador humoral más importante es la gastrina (KOVACS et al., 1989). Esta es liberada por la acción de los reflejos vagales largos y cortos, ya sea mediante la acción de la acetilcolina o mediante la acción de otro neurotransmisor (bombesina o GRP); y por el contacto directo de las células G con los péptidos y restos proteicos de los alimentos, siendo este estímulo químico el más importante en el control de la liberación de gastrina.

Una vez que se ha producido la secreción, los mecanismos tendentes a inhibirla son múltiples. En primer lugar, el vaciamiento progresivo del estómago como consecuencia de su actividad motora, disminuye la distensión gástrica y el contacto de los restos proteicos con los receptores de la mucosa, eliminando así los estímulos para la liberación de gastrina. Y en segundo lugar, la acidificación a que se ve sometida el antro, se convierte en el mecanismo inhibidor más potente de la liberación de gastrina. La existencia de un pH antral menor de 2,5 produce una disminución considerable de la secreción ácida. En principio se han sugerido tres mecanismos implicados en esta inhibición por la presencia de ácido:

1.- Disminución de los niveles de gastrina, tal vez porque los hidrogeniones suprimen la acción de los agentes estimulantes sobre las células G.

2.- Liberación de una chalona antral inhibidora de la secreción de gastrina. Chalona aun no aislada, pero que tal vez podría ser la somatostatina liberada de las células D por acción de los H^+, actuando a nivel paracrino. La somatostatina reduce la secreción de ácido gastrico al inhibir la liberación de gastrina y por inhibición directa de la secreción de las células parietales.

3.- Existencia de un reflejo inhibidor antral. Aunque este tercer mecanismo es más controvertido y menos probable (WALSH et al., 1975; ARNOLD et al., 1982; GARCIA-SANCHO, 1985b; MOSTACERO et al., 1986).

4.B.2.c. Etapa intestinal

C.1.- Mecanismos estimulatorios

La presencia de alimentos en la parte alta del intestino delgado o la distensión de esta zona, también provocan la secreción de pequeñas cantidades de ácido en el estómago. Los estímulos encargados de llevar a cabo esta acción podrían ser:

1.- Liberación de gastrina. La presencia de alimento en el intestino provoca la aparición de gastrina-34, que es biológicamente menos activa que la gastrina-17, mayoritariamente producida en el antro. También puede producirse liberación de gastrina antral, al aparecer péptidos como el GRP al paso de alimentos en el intestino.

2.- Liberación de entero-oxintina (hormona de la fase intestinal). Es un péptido de bajo peso molecular pero de estructura desconocida, que se libera en el intestino delgado ante la presencia de proteínas (GREGORY et al., 1941). Actuaría directamente a nivel de las células parietales, y sería normalmente inactivado en el hígado (THOMPSON, 1969; ORLOFF et al., 1979).

3.- Estímulo de los aminoácidos absorbidos. Se sabe que tras su absorción, los aminoácidos que se encuentran circulando, pueden actuar sobre las células parietales aumentando su secreción ácida (MOSTACERO et al., 1986).

C.2.- Mecanismos inhibitorios

A pesar de que el quimo estimula la secreción gástrica durante la fase intestinal, también provoca la aparición de mecanismos inhibidores de la misma. Los estímulos adecuados para estos mecanismos son la acidez, las grasas o la presencia de sustancias hiperosmolares. Estos estímulos se canalizan a través de dos vías:

1.- Vía nerviosa. Aparece un reflejo enterogástrico que se transmite por el plexo mientérico, los nervios simpáticos y los vagos. Especialmente destacado es el papel de estos últimos, ya que existen datos para pensar que los vagos realizan una labor facilitadora de la liberación de hormonas enterogastronas (inhibitorias), pues tras la vagotomía la acción de estos agentes se ve disminuida; además la aparición de ácido o grasas en el intestino, deja de inhibir la secreción gástrica al realizar esta intervención (LANAS et al., 1987).

2.- Vía humoral. El ácido en el intestino libera secretina, VIP y la hipotética hormona bulbogastrona, que liberada en el bulbo duodenal por el ácido, interferiría con la gastrina en el momento de estimular a la célula parietal. Se ha sugerido para este papel de bulbogastrona a la somatostatina (SAINZ et al., 1985). Por otro lado, las grasas en contacto con la mucosa intestinal liberan CCQ, GIP, enteroglucagon, neurotensina y otra hormona hipotética denominada enterogastrona. La acidificación yeyunal inhibe la secreción ácida gástrica por mecanismos nerviosos y humorales, y dentros de estos últimos están mediados por la SMT y CCQ (KONTUREK et al., 1992; ORLOFF et al., 1992). La inhibición de la SAG y del vaciamineto gástrico inducido por las grasas parece estar mediado más por la secretina que por la SMT (LLOYD et al., 1992; SHIRATORI et al., 1992). En cualquier caso, cualquiera de estas hormonas podrían mediar y ejercer la acción inhibitoria originada en el intestino (GUYTON, 1983; GARCIA-SANCHO, 1985b; MOSTACERO et al., 1986).

Existe también la posibilidad de que ambas vías actuen sinérgicamente ante un mismo estímulo. Recientes estudios ha demostrado que la instilación de una solución de glucosa hipertónica inhibe la SAG por un mecanismo neural y hormonal, pues se alteran los niveles de neurotensina, enteroglucagon y GIP. Sin embargo, paralelamente se ha puesto de manifiesto que las alteraciones en estas hormonas dependían directamente de la cantidad de glucosa instilada y no de la concentración a la que se preparaba.

A pesar de todo lo expuesto, esta etapa de la secreción gástrica es la que se conoce peor, y la menos estudiada de todas. Quedan aún numerosos

puntos obscuros que deben ser clarificados, antes de dar por completado el conocimiento de la fisiología de la secreción ácida gástrica.

4.C.- Alteración de la fisiología en la enfermedad ulcerosa.-

La enfermedad ulcerosa péptica resulta, como ya se ha indicado reiteradamente, del balance alterado entre mecanismos agresivos y defensivos. Sin embargo, los factores que determinan la constitución de una diátesis ulcerosa no están claros. En este apartado vamos a señalar brevemente algunas situaciones presentes en los pacientes ulcerosos que difieren de la de sujetos normales.

4.C.1.- Contenido de histamina de la mucosa gástrica.

Los estudios realizados hasta el momento indican que el contenido de histamina en la mucosa gástrica de pacientes ulcerosos duodenales es menor (hasta un 30% menos) que el de individuos sanos. Más aun, tras la cicatrización de la úlcera, la concentración de histamina se incrementó hasta llegar a ser incluso mayor de la de sujetos normales (PARSONS, 1985). En este sentido se ha podido observar también, que tras la realización de una vagotomía gástrica proximal, o después del tratamiento con cimetidina, se incrementan los niveles de histamina en la mucosa gástrica (TROIDL et al., 1978; MAN et al., 1981; THON et al., 1985).

Las causas de este bajo contenido de histamina en ulcerosos no está clara, y podría ser el resultado de un incremento en su metabolismo, o

bien, un aumento en su liberación que excede a la capacidad de la mucosa para reponer los depósitos histaminérgicos. La primera posibilidad es improbable por el hecho de que se ha podido comprobar una disminución paralela en la actividad del principal enzima metabolizante, la histamina metil-transferasa (PARSONS, 1985).

La segunda hipótesis parece más posible, y estaría en relación con un control vagal incrementado, que aumentaría la liberación de histamina y disminuiría su concentración en la mucosa. Este mecanismo se combinaría con una baja actividad en la metabolización de la histamina, debido a una disminución en las concentraciones de histamina metiltransferasa, situación que conduciría a una hipersecreción gástrica y a la aparición de la enfermedad ulcerosa. La vagotomía, por el contrario, rompería este efecto al abolir el control vagal, disminuyendo la liberación de histamina -y aumentando su contenido en la mucosa-, lo cual conduciría a una reducción en la SAG estimulada (LORENZ et al., 1981).

4.C.2.- Regulación de la liberación de gastrina

Aparte de las situaciones hipergastrinémicas en las que se desarrolla una enfermedad ulcerosa péptica hiperclorhídrica (síndrome de Zollinger-Ellison, hiperfunción de células G antrales y antro retenido o excluido), la cuestión de si la gastrina se encuentra envuelta en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa normogastrinémica, es un hecho de controversia.

Se ha podido observar que en la enfermedad ulcerosa duodenal, los

niveles basales de gastrina no se reducen de manera apropiada al elevarse la secreción ácida y disminuir el pH, apuntando la existencia de un mecanismo de retroalimentación deficiente entre la secreción de gastrina y la de ácido (WALSH et al., 1975). Además, al comparar sujetos normales con pacientes ulcerosos duodenales, se comprueba que la gastrina permanece elevada en situación postprandial a pesar de que los niveles de ácido están elevados. En este caso los ulcerosos pueden dividirse en dos clases, los que poseen una secreción de ácido normal y tienen una respuesta incrementada de gastrina ante la comida, y los que presentan una hipersecreción ácida para mantener los niveles postprandiales de gastrina dentro de un rango normal. En cualquier caso, el mecanismo de inhibición de la gastrina postprandial por el ácido estaría alterado.

La causa de esta modificación en el control de la secreción de gastrina tampoco está clara. Algunos autores culpan a la somatostatina de toda esta situación. Efectivamente, la somatostatina ha sido propuesta como el principal mediador de la inhibición de la SAG inducida por el ácido. Se ha demostrado que la somatostatina es liberada al disminuir el pH (más ácido), y actúa sobre las células G productoras de gastrina impidiendo la liberación de la misma. Al aumentar el pH (menos ácido), se inhibe la somatostatina y se libera gastrina. A su vez, la somatostatina interactuaría con factores colinérgicos, adrenérgicos y peptidérgicos (GRP) (LAMERS, 1988). De esta forma, en pacientes ulcerosos duodenales se ha observado:

1.- Unos niveles disminuidos de somatostatina en relación a los ni-

veles que poseen de gastrina

2.- Una liberación baja de somatostatina contrapuesta a una población normal de células D antrales.

3.- Una liberación disminuida de somatostatina, acompañada de una liberación elevada de gastrina (LAMERS, 1988).

4.- Una disminución en el número de células D y de los niveles de somatostatina en el tejido de los pacientes ulcerosos. (CHEN et al., 1989).

Determinar si la alteración en la somatostatina es el trastorno primario, o si las modificaciones en su liberación son secundarias a otro mecanismo, es otra cuestión a resolver. No obstante, otros autores no participan de esta teoría demostrando que no existen diferencias entre sujetos normales y pacientes con úlcera duodenal respecto a la cantidad de SMT secretada en el jugo gástrico (SUMII et al., 1992).

Finalmente, como fenómeno interesante, hay que señalar la asociación observada por algunos autores entre el consumo crónico de tabaco y una mayor capacidad secretora gástrica de pepsinógeno I y de gastrina postprandial en ulcerosos duodenales. Se ha sugerido que la nicotina producida por el tabaco podría producir crónicamente un incremento de la secreción ácida a través del vago, ratificando el nocivo efecto del tabaco sobre la evolución de la enfermedad ulcerosa duodenal (LANAS et al., 1990).

4.C.3.- Modificaciones en la actividad secretoria parietal

1. Incremento de la masa de células parietales.

Los sujetos con úlcera duodenal tienen una capacidad máxima de secreción ácida tras estimulación (MAO) superior a los sujetos normales, que se ha atribiudo a la existencia de una masa de células parietales de 1'5 a 2 veces superior a la población general sana. No se sabe exactamente cuál o cuáles son los factores que condicionan este incremento de células parietales, podría ser debido a un condicionamiento genético, al efecto trófico de la gastrina, a la existencia de hipertonía vagal o a la combinación de algunos de estos factores.

2. Funcionamiento anómalo de las células parietales.

- Incremento de la secreción ácida basal. En algunos casos se ha constatado como el porcentaje de células parietales en actividad secretora está incrementado en pacientes con úlcera duodenal, siendo el número de células en reposo menor. Esta modificación ocurriría sin que existiera un aumento de la masa total de células parietales (VALENZUELA BARRANCO et al., 1989).

- Mayor respuesta a los estímulos secretores.

- Este fenómeno podría se consecuencia de un aumento de la respuesta vagal ante el alimento ya que se ha comprobado que en pacientes con úlcera duodenal, la llegada de alimento al estómago induce una prolongación del periodo de secreción y una evacuación de cantidades superiores a lo normal de ácido al duodeno, quizás también en relación a un vaciamiento

gástrico acelerado. Por otro lado se describe la existencia de una hipergastrinemia posprandial, en pacientes con úlcera duodenal existe una mayor liberación de gastrina (G 34) en respuesta a una comida proteica.

- Aumento de la sensibilidad de las células parietales a la gastrina; quizás debido a la existencia de una mayor sensibilidad tanto a la gastrina endógena como exógena. Si bien es cierto que existe una mayor respuesta secretora a la pentagastrina, esta parece ser una reacción característica de los pacientes hipersecretores. este aumento de la sensibilidad puede deberse a un incremento del tono vagal, a una alteración en la afinidad de los receptores de la célula parietal a la gastrina, o bien a una alteración de los mecanismos de inhibición.

- Alteración de los mecanismos de control inhibitorios. La liberación de gastrina se inhibe a un pH de 3'5, en enfermos con úlcera dudenal continúa liberándose a un pH de 2'5. La disminución en la concentración de somatostatina en la mucosa antral, hallada en algunos de estos enfermos, podría explicar la eliminación defectuosa de gastrina a un pH bajo, o la exagerada liberación posprandial de gastrina. Así mismo se ha demostrado que tanto la secreción basal de bicarbonato por la mucosa duodenal, como la estimulada por el ácido son significativamente menor en enfermos con úlcera duodenal que en sujetos sanos.

- Incremento de la secreción nocturna de ácido.- Diversos trabajos han demostrado que la secreción nocturna de ácido está aumentada en una proporción no definida de pacientes con úlcera duodenal. Los excelentes resultados publicados sobre tratamientos con dosis únicas nocturnas de antisecretores apoyarían la hipótesis, defendida por DRAGSTEDT, de la importancia de la acidez nocturna en la patogenia de la úlcera duodenal.

Los niveles nocturnos de ácido están probablemente mediados por el nervio vago.

4.C.4.- Modificaciones en la actividad de la pepsina

Algunos autores han demostrado que la mucosa gastroduodenal es dañada por la pepsina en condiciones en las que es resitente al ácido sólo. La posible explicación se encontraría en un marcado incremento de la actividad proteolítica de algunos tipos de pepsina (pepsina-1), que en sujetos normales presentan menor actividad, junto a una alteración estructural de la capa de moco, que sería deficiente en polímeros de mucina en pacientes ulcerosos (ALLEN et al., 1988). En los pacientes con úlcera gástrica tipo I asociada a gastritis fúndica superficial, y en las tipo II y III se comprueba la existencia de incremento de pepsinógeno (PERASSO y TESTINO, 1992).

4.C.5.- Alteraciones de la motilidad gastroduodenal.

Un número indeterminado de pacientes con úlcera gástrica presentan alteraciones de la motilidad. La presión del esfínter pilórico puede estar disminuida, con lo cual se facilita el paso de contenido duodenal (reflujo biliar) al estómago, y esto puede ser un factor contribuyente a la lesión. Estos pacientes presentan a menudo un retraso en el vaciado gástrico, principalmente de sólidos, lo que mantiene más tiempo el estímulo antral de la comida. En los pacientes con úlcera duodenal crónica se ha descrito una serie de trastornos de la motilidad. Se ha comprobado un incremento del

vaciamiento gástrico y una disminución de la actividad propulsiva duodenal, lo que conlleva a un aumento del tiempo de contacto entre el ácido y la mucosa duodenal (MULLER-LISNER, 1991).

4.C.6.- Reflujo duodenogástrico

Las sales biliares son otro agente endógeno que, además del ácido y la pepsina, pueden producir lesión de la mucosa gástrica. La presencia de sales bililares y lecitina altera la función de la barrera mucosa gástrica, provocando una rotura de la misma, con la consiguiente retrodifusión de hidrogeniones. La bilis reduce la diferencia de potencial de la mucosa, aumenta su permeabilidad y dificulta el transporte activo. El reflujo biliar duodenogástrico es significativamente mayor en pacientes con úlcera gástrica, gasritis y esofagitis con respecto a sujetos sanos, pero su responsabilidad en la patogenia de cada una de esta lesiones no ha sido bien aclarada. Recientes estudios han medido el reflujo duodenogástrico atendiendo a la concentración de ácidos biliares en el estómago en relación con las variaciones en el pH gástrico. En estos estudios se ha puesto de manifiesto que los ulcerosos duodenales y los pacientes con úlcera gástrica tipo III no padecen un reflujo mayor que los sujetos normales. Por el contrario, los pacientes con úlcera gástrica tipo I presentan un pH elevado pero una concentración de ácidos biliares similar a los individuos normales, lo cual hace suponer que esta elevación del pH se debe a una hiposecreción gástrica y no a un reflujo duodenogástrico aumentado (ROBLES CAMPOS et al., 1990).

4.C.7.- Actividad quimiotáctica

La secreción gástrica posee factores quimiotácticos que pueden jugar un papel importante en el reclutamiento de neutrófilos hacia áreas de lesión de la mucosa gástrica. Se ha podido observar una mayor quimiotaxis a neutrófilos en la secreción gástrica de pacientes con enfermedad mucosa. Los neutrófilos podrían dañar esta mucosa liberando radicales libres de oxígeno y degradando la mucina gástrica. El papel que podrían jugar en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa está aun también por determinar (KOZOL et al., 1990).

4.C.8.- Alteraciones en la actividad enzimática.

Se han encontrado modificaciones en la actividad de algunos enzimas de la mucosa gástrica y duodenal en ulcerosos duodenales. Así, muchos enzimas de membrana (lactasa), mitocondriales (monoaminooxidasa -MAO-) y lisosomiales (fosfatasa ácida, β-glucuronidasa), presentaban una actividad alterada (generalmente disminuida), en la mucosa del duodeno o del estómago de estos pacientes al compararse con sujetos normales. Es también interesante señalar que en el caso de la MAO, conocido regulador intracelular de la liberación de gastrina en la rata, sus niveles y actividad reducida, eran congruentes con una liberación aumentada de esta hormona (VETVIK et al., 1990). Este descubrimiento de cambios enzimáticos en la mucosa gástrica de pacientes ulcerosos duodenales, apoya la idea de una alteración en el metabolismo mucoso en la enfermedad ulcerosa.

4.c.9. Alteraciones en los mecanismos de defensa de la mucosa duodenal.

- La hipótesis de un defecto en la barrera defensiva como factor etiopatogénico esencial, es menos sustentable en la úlcera duodenal que en la gástrica. Sin embargo se ha demostrado que los pacientes con úlcera duodenal presentan una disminución de la secreción de bicarbonato en el duodeno proximal, tanto en condiciones basales como en respuesta a la llegada de ácido clorhídrico (ISENBERG et al., 1987). Otro factor coadyuvante es la existencia de un moco más degradado en pacientes con úlcera duodenal que en sujetos sanos, lo cual se hace más patente en la úlcera gástrica. Esto hace suponer que el moco producido por enfermos ulcerosos es de peor calidad, o está sometido a una actividad enzimática mayor que la normal, sin embargo, es posible que esta anomalía sea efecto, y no causa, de la lesión mucosa.

- En pacientes con úlcera gástrica localizada en la curvatura menor del estómago, se ha encontrado un flujo sanguíneo disminuido en esta zona con respecto a otras áreas del estómago en el momento que la úlcera estaba presente, mientras que los valores se normalizaron después de la cicatrización. También se ha comprobado que el índice de saturación de oxígeno estaba más bajo en los márgenes de las úlceras duodenales que experimentaban un proceso de cicatrización lento que en aquellas que cicatrizaba en un periodo de 4 semanas.

ANORMALIDADES EN PACIENTES CON ULCERA DUODENAL

A. Anormalidades de la secreción gástrica (factores agresivos)

- Secreción basal elevada.
- Secreción nocturna elevada.
- Aumento de la masa parietal secretante.
- Aumento de la respuesta a la estimulación por:
  - Histamina, pentagastrina y calcio.
  - Comida ficticia.
  - Hipoglucemia por insulina.
  - Distensión gástrica.
  - Fase intestinal de la secreción.
  - Respuesta a la comida.
- Tono vagal excesivo.
- Carga ácida excesiva del duodeno.
- Hipersecreción de pepsinógenos.
- Fallos en la inhibicón de la secreción.

B. Anormaliddes endocrinas

- Aumento de la liberación de gastrina producida por las comidas.
- Alteración de la inhibición de la producción de gastrina en presencia de ácido en el antro.
- Dificultad en el control de la liberación de somatostatina.
- Reducción de la inhibición producida por la somatostatina en la liberación de gastrina y ácido.

C. Anormalidades de la mucosa duodenal (factores defensivos).

- Disminución de prostaglandina disponible.
- Disminución de la secreción de bicarbonato.
- Disminución de la producción de moco.
- Presencia de Helicobacter pylori.

5.- ESTUDIO DE LA SECRECION GASTRICA

Una vez conocidos algunos de los mecanismos patogénicos involucrados en la enfermedad ulcerosa, y considerando la secreción ácida gastrica como uno de los principales, sería interesante disponer de técnicas que permitan conocer es estado funcional de la mucosa del estómago. De este modo, se podrían realizar pruebas, que desde un punto de vista clínico, nos ayudarían a realizar el diagnóstico, aclarando si se trata de pacientes con un estado hipo o hipersecretor, un Síndrome hipergastrinémico o su relación con una anemia perniciosa. Del mismo modo, resultan válidos como un seguimiento para comprobar la eficacia del tratamiento ralizado. En este sentido resulta de gran interés desde un punto de vista quirúrgico, ya que constituyen un mecanismo muy valioso para comprobar si la técnica empleada se ha realizado correctamente, como es el caso de la Vagotomía Supraselectiva.

5.A. Medición de la secreción de ácido (Quimismo Gástrico).

La medición del quimismo gástrico se lleva a cabo por medio de la intubación del estómago, y siguiendo un proceso metódico. De esta forma, podemos determinar la cantidad de ácido producido por las células parietales en condiciones basales, o después de la utilización de diversos secretagogos que las estimulen en su secreción. Hoy en día, las indicaciones más importantes de la medición de la secreción de ácido son:

1.- Diagnóstico de los estados de hipersecreción ácida y de los

estados de aclorhidria

2.- Pronóstico de la úlcera péptica duodenal (punto controvertido no compartido por todos los autores)

3.- Estudio y diagnóstico de la recidiva ulcerosa tras la cirugía

4.- Estudio de úlceras múltiples, de localización atípica o asociadas a diarrea crónica de etiología inexplicada o a hipercalcemia

5.- Investigación

(LOPEZ ZABORRAS et al., 1986)

5.A.1.- Técnica de la prueba.

A) Obtención de la muestra.

La muestra de jugo gástrico se obtiene tras haber mantenido al paciente en ayunas durante las 12 horas previas al estudio (generalmente tras ayuno nocturno), y tras haber suspendido durante 24-48 horas cualquier tipo de medicación que pueda modificar o interferir con la secreción de ácido (anticolinérgicos, antagonistas H_2, inhibidores de la anhidrasa carbónica y tranquilizantes). Se coloca una sonda nasogástrica, disponiéndola de forma que su extremo distal quede situado en la porción más declive del estómago, hecho que se comprueba mediante fluoroscopia. El paciente puede permanecer sentado, en decúbito supino o, preferiblemente, en decúbito lateral izquierdo, que es la posición corporal clásica, de forma que la curvatura mayor actúe como recipiente en donde se pueda acumular el jugo gástrico. Sin embargo, se ha conseguido demostrar, que no existen diferencias significativas entre las distintas posiciones. Por otro

lado, el paciente sí debe, en lo posible, evitar la deglución de saliva.

Tras vaciar el estómago del contenido previo que pudiera tener, se procede a la aspiración del jugo gástrico durante una hora para obtener los índices basales, y durante otra hora más después de la administración de un secretagogo, para realizar los análisis de la máxima respuesta gástrica.

B) Valoración de la muestra

Después de haber obtenido el jugo gástrico, se procede a la determinación del contenido de ácido que posee. Para ello se determina el volumen, el pH y la concentración de H^+ (acidez titulable) utilizando una solución 0,1 N de NaOH hasta un pH de 7,0 (algunas veces hasta 7,4). Los resultados de la valoración se expresan en mEq/l, y al multiplicarlos por el volumen, aparece la cantidad de H^+ por unidad de tiempo:

* Acidez (mEq/unidad de tiempo) = Volumen (l) x Acidez titulable (mEq/l)

C) Indices de la secreción ácida

C.1.- Secreción basal (B.A.O.):

La secreción basal mide los factores vagal y hormonal que actúan sobre la mucosa gástrica. La recogida de la muestra destinada a propor-

cionar los valores basales, se realiza, como ya hemos apuntado, tras aspirar el contenido previo del estómago, y rechazarlo. A partir de aquí, se obtienen muestras de ácido en intervalos de 15 minutos durante una hora. En cada fracción se determina el volumen, el pH y la concentración de H^+, como ya se ha descrito. La suma de las concentraciones de hidrogeniones de estas cuatro fracciones, constituye la secreción basal, gasto basal de ácido o BAO (Basal Acid Output) que se expresa en mEq/h.

El BAO representa la proporción de ácido secretado por las células parietales, cuando el individuo se encuentra en el periodo interdigestivo y en reposo físico, y no ha comido, bebido o tomado ningún tipo de estimulante de la secreción gástrica. De este modo, la cantidad de ácido recogido, se corresponde con la cantidad de ácido producido bajo el estímulo de factores hormonales y nerviosos endógenos (vago).

C.2.- Secreción máxima estimulada (M.A.O.):

La secreción estimulada se obtiene inyectando un estimulante de la secreción gástrica (secretagogo), generalmente después de haberse realizado el BAO, y recogiendo, del mismo modo, durante cuatro periodos consecutivos de 15 minutos la producción ácida. Tras valorar y determinar la concentración de hidrogeniones, la suma de los miliequivalentes de ácido de esas cuatro fracciones obtenidas tras el estímulo, constituyen la secreción máxima estimulada, gasto máximo de ácido o MAO (Maximal Acid Output) expresado también en mEq/h. En lugar del MAO se puede utilizar el PAO (Peak Acid Output) o pico máximo de secreción, que se obtiene después de

sumar los miliequivalentes de ácido de los dos periodos consecutivos de 15 minutos con mayor volumen, multiplicando por 2 el resultado para obtener la producción de ácido en mEq/h. El PAO representaría la máxima capacidad secretora en presencia de un estímulo continuo, y es válido si partimos de la base de que tras la administración del secretagogo, se alcanza una meseta en la producción ácida.

La produción ácida máxima obtenida como hemos descrito es proporcional al total de la *"masa de células parietales"* (ISSELBACHER et al., 1986), que sería el número de células parietales por área de superficie. Así pues, los sujetos con valores mayores en el MAO, deben de poseer una mayor proporción de células parietales, con lo cual estarían en situación de hiperacidez y de desarrollar un proceso ulceroso. Sin embargo, este hecho no ha podido ser demostrado en la totalidad de los pacientes hipersecretores.

D) Interpretación de los resultados

Los valores normales de la secreción gástrica varían con el sexo, la talla, la edad y el peso. Generalmente se obtienen cifras más elevadas en el varón, y cifras que suelen ir descendiendo con la edad. De cualquier forma, pueden considerarse como valores promedio los siguientes: BAO en varones, de 2-3 mEq/h.; y en mujeres, de 1-2 mEq/h; MAO en varones, de 20 mEq/h; y en mujeres, de 15 mEq/h. Con valores de MAO superiores a los 30 mEq/h se habla de hiperclorhídria, mientras que nos encontraríamos frente a un caso de hipoclorhídria con valores de MAO de menos de 10 mEq/h, que

se convertiría en aclorhidria si fuesen menores de 0,25 mEq/h (GARCIA-SANCHO, 1985b).

En los casos de úlcera gástrica, la secreción puede ser normal o baja, debido a la gastritis acompañante y a la retrodifusión de iones H^+, pero por el contrario, en la úlcera duodenal los valores de quimismo gástrico suelen ser superiores a lo normal. El BAO se encuentra entre 4,3-7,4 mEq/h y el MAO entre 35-43 mEq/h, siendo, en cualquier caso, altamente sugerente de úlcera duodenal un MAO mayor de 40 mEq/h (GARCIA-PUGES, 1986).

Cuando el BAO, nos ofrece valores superiores a los 15 mEq/h o mayores de 5 mEq/h, si el estómago está operado, deberemos de sospechar un paciente con síndrome de Zollinger-Ellison. En estos casos, la relación BAO/MAO suele ser próximo o incluso superior a 1, ya que existe un estímulo contínuo de la masa parietal funcionante, por la gastrina producida por el tumor.

En los casos de anemia perniciosa y déficit secundario de factor intrínseco, se observan valores de aclorhidria, e incluso de pH alcalino en las muestras.

Como complemento a la interpretación de los resultados obtenidos en la ejecución del quimismo gástrico, hay que tener en cuenta a dos factores fundamentales que debemos corregir para recibir fielmente la información de las pruebas de quimismo. Estos factores son las pérdidas pilóricas y el reflujo duodenogástrico.

En el primer caso, se han introducido una serie de sustancias como el polietilenglicol, que son administradas a través de una sonda de doble luz a velocidad constante, en la cavidad gástrica, y que luego son aspiradas por la otra luz de la sonda. La recuperación de la sustancia permite establecer una relación entre el volumen obtenido y el volumen real de un 87 % .

Para calcular el reflujo duodenogástrico, se parte de la base de que las secreciones que pueden contaminar a la secreción gástrica (la secreción pancreática, biliar y duodenal), son secreciones con una concentración constante de sodio de 150 mmol/l, mientras que la mucosa gástrica produce sodio según una curva parabólica hasta alcanzar una concentración constante de 7 mmol/l. Así, calculando la concentración de sodio de la muestra, podemos obtener el volumen de reflujo duodenogástrico añadido (LOPEZ ZABORRAS et al., 1986).

5.A.2.- *Pruebas de integridad vagal*

A diferencia de las pruebas de quimismo gástrico, las pruebas para comprobar la integridad del vago, nos informan sobre la produción de ácido gástrico, de las células parietales que se encuentran directamente inervadas por este. Este hecho es especialmente útil cuando lo que pretendemos es conocer la funcionalidad vagal, sobre todo en los casos en los que queremos comprobar si una vagotomía realizada como tratamiento de un ulcus duodenal, ha sido correctamente realizada o no (vagotomía incompleta). De esta forma, obtenemos una valoración de la secreción ácida

después de la cirugía, y podemos explorar la actividad secretora dependiente del vago. Enumeramos a continuación las principales pruebas que conforman este apartado, y se explicarán con más detalle en un capítulo posterior.

5.B.1.- *Prueba de la insulina o test de Hollander*

5.B.2.- *Prueba de la comida ficticia ("Sham feeding")*

5.B.3.- *Prueba del pepsinógeno sérico*

5.B.4.- *Prueba de la marea alcalina postprandial*

5.C.- Otras pruebas funcionales en relación a la secreción ácida

5.C.1.- *Ionograma gástrico*

El estudio del ionograma de la secreción gástrica puede ser de interés en el momento del diagnóstico de algunos casos clínicos. Normalmente, las concentraciones de sodio y de otros iones secretados en el jugo gástrico, son constantes. Una disminución de sus niveles puede responder simplemente a una situación dilucional, sin embargo, un ascenso en la concentración del ion sodio, por ejemplo, puede conducir a otras conclusiones.

En condiciones normales, los hidrogeniones son producidos por las células parietales, y la concentración que alcanzan en la secreción gástrica, es dependiente del estímulo que hayan recibido éstas. Sin embargo, ante un proceso ulceroso, aparece una ruptura de la barrera mucosa gástrica. Ante esta situación, los hidrogeniones sufren un proceso de retro-

difusión, en el que son intercambiados por iones de sodio, con lo cual la concentración intragástrica de sodio aumenta y desciende la de hidrogeniones.

De esta manera, un estudio del gastroionograma, nos puede permitir hacer una correcta valoración de la concentración de iones H^+, al valorar paralelamente, las concentraciones de Na^+, Cl^- o de K^+. En algunos casos, se han calificado como de hiposecretores a algunos ulcus gástricos, que poseían bajas cifras en su concentración de hidrogeniones, pero que, por el contrario, tenían valores elevados de pepsinógeno sérico. Al realizar en ellos un ionograma gástrico, se observaron altas concentraciones de sodio, lo cual nos hace deducir que han sido erroneamente clasificados de hipo secretores, cuando en la realidad, lo que sucede es, que su secreción es normal o elevada y sus hidrogeniones tienen una elevada pérdida por retrodifusión en intercambio con iones sodio, con lo cual no podemos detectar correctamente las concentraciones de H^+, si no las valoramos en relación con el resto de las concentraciones de los demás iones gástricos (GARCIA-PUGES, 1986).

5.C.2.- *Determinación de factor intrínseco*

El factor intrínseco es una glucoproteina imprescindible para la absorción de la vitamina B_{12}. Su determinación en jugo gástrico puede realizarse de dos formas:

A) Determinación directa

Simplemente consiste en determinar mediante RIA los niveles del factor intrínseco en el jugo gástrico.

B) Determinación indirecta o test de Shilling

Es el más conocido y utilizado. Tras administrar oralmente vitamina B_{12} marcada con un isótopo de cobalto, se determina la cantidad de B_{12} marcada que se recoge en orina de 24 horas (previamente se ha procedido a la saturación del organismo con vitamina B_{12} por vía parenteral, para evitar que la porción ingerida vía oral se deposite en el hígado). Si los valores obtenidos no superan el 10 % , la prueba se repite de nuevo utilizando vitamina B_{12} marcada junto con factor intrínseco, y si los niveles registrados se normalizan entonces, se deduce que la falta de absorción de vitamina es secundaria a una falta de factor intrínseco.

5.C.3.- *Detección de anticuerpos de grupos sanguíneos*

Como ya señalamos en anteriormente, entre los componentes orgánicos del jugo gástrico, se encuentran también los antígenos de los grupos sanguíneos ABO. Ya que no todos los individuos los poseen, se califican de "secretores" a aquellos que los presentan, y de "no secretores" a aquellos que no. Dado que se ha observado una asociación entre el carácter "no secretor" y portador del grupo sanguíneo O, con una mayor incidencia de úlcera duodenal, es de indudable interés proceder a su detección para

contar con un dato más en el momento del estudio de cualquier proceso ulceroso.

5.C.4.- *Determinación de pepsina*

La pepsina puede determinarse en el jugo gástrico utilizando una serie de métodos colorimétricos o isotópicos. Uno de los más utilizados emplea como substrato hemoglobina humana, aunque puede utilizarse también albúmina y albúmina serica radioyodada. Todos estos metodos, excepto el isotópico, se basan en la determinación de los aminoácidos liberados en el transcurso de la digestión péptica, mediante colorimetría o espectrofotometría (LOPEZ ZABORRAS et al., 1986).

5.C.5.- *Medida de la diferencia de potencial transmucoso*

En condiciones normales, la mucosa gástrica es eléctricamente negativa en relación con la capa serosa del estómago. Esta diferencia se incrementa conforme mayor es el carácter ácido del epitelio, de forma que la medida de la diferencia de potencial transmucoso, puede ser útil para comprobar la funcionalidad de la capa mucosa gástrica, así como de la integridad de la barrera mucosa, siendo, del mismo modo, un valioso procedimiento para determinar los límites de la unión esofagogástrica y gastroduodenal, hecho que puede tener importancia en el transcurso de una intervención de vagotomía gástrica proximal.

Los valores de electronegatividad son superiores en las regiones del

fundus y cuerpo gástrico, comparados con las zonas antrales y de la curvatura menor, ya que la mucosa fúndicocorporal es la que posee mayor proporción de glándulas oxínticas. Cuando aparece un daño en la mucosa, la zona ácido-secretante en cuestión se ve afectada, con lo que la electronegatividad disminuye. De esta forma. en los casos de gastritis crónica, la diferencia de potencial entre la mucosa y la serosa disminuye en relación directa al grado de afectación tisular. Otro tanto ocurre en el caso de ulcus péptico, que presenta una menor electronegatividad en su cráter y bordes comparados con los tejidos circundantes. De cualquier forma, a pesar de lo atrayente de esta técnica y de sus resultados, los problemas de índole técnico y metodológico hacen que posea una escasa aplicación práctica (LOPEZ ZABORRAS et al., 1986).

5.C.6.- *Medición del flujo sanguíneo de la mucosa*

Actualmente se aplican diversas técnicas para explorar el estado del flujo mucoso sanguíneo. Algunas de ellas son el test de aclaramiento de la aminopirina, la inyección de microesferas radiactivas y la técnica, más reciente, de aclaramiento de H_2. Mediante estas pruebas, se puede comprobar el estado del flujo sanguíneo de la mucosa en determinadas circunstancias patológicas, como en el caso de la úlcera péptica, y estudiar el papel que la isquemia gástrica en determinadas zonas, puede desempeñar en su génesis.

PROSTAGLANDINAS

1. FISIOLOGIA Y FARMACOLOGIA DE LAS PROSTAGLANDINAS.

Las prostaglandinas (PG) constituyen una familia de ácidos grasos relacionados químicamente, que regulan numerosas funciones del organismo. Se forman tras la acción de un conjunto de enzimas microsomiales sobre ácidos grasos insaturados de 20 átomos de carbono, en concreto sobre el ácido araquidónico (AA) o icosatetraenoico. También se forman otros productos tras el metabolismo celular del AA, que poseen una estructura diferente al de las PGs, y que incluyen a los tromboxanos (TX) y los leucotrienos (LT), cuyas funciones fisiológicas y patológicas están muy relacionadas con las de las PGs.

Conocemos las PGs desde hace aproximadamente medio siglo. En 1930, KURZOK y LIEB observaron como fragmentos del útero humano expuestos al semen humano tenía la capacidad de contraerse o relajarse. A mediados de los años 30, VON EURLER en Suecia, y GOLDBLATT en Inglaterra extrajeron PGs del líquido seminal del hombre y describieron sus actividades vasodepresora y contráctil de la musculatura lisa. Al final de los años 50, BERGSTROM y SJOVALL aislaron PGs en forma pura y, al comienzo de los 60, SAMUELSON y colaboradores determinaron su estructura química. VANE y colaboradores hicieron, en 1973, el extraordinario descubrimiento de que el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteriodeos, en especial la

aspirina y la indometacina, era por inhibición de la síntesis de PGs. Poco después se conocieron los efectos inhibidores de los glucocorticoides.

Con el paso del tiempo se fueron descubriendo diferentes tipos de PGs, y otras vías metabólicas distintas de la ciclooxigenasa que conducían a la producción de otros metabolitos a partir del AA, como son los hidroperóxidos (HEPTE y HETE) y los LTs.

1.A. ESTRUCTURA QUIMICA Y BIOSINTESIS.

Las PGs naturales se consideran análogos del ácido prostanoico, una estructura de 20 átomos de carbono con un anillo pentagonal. Se dividen en diferentes clases designadas por letras del abecedario. Las clases principales se dividen en función del número de dobles enlaces presentes en la cadena y se indican con el subíndice 1, 2 ó 3.

Los precursores comunes de las PGs, TXs y LTs son tres ácidos eicosapoliénicos : ácido trienoico (dihomo-γ-linolénico), ácido tetraenoico (araquidónico), y ácido pentaenoico. En el hombre, el ácido araquidónico es el más común, dando origen a las PGs de la serie 2. Deriva del ácido linoleico de la dieta, o se ingiere como un constituyente de la alimentación. Después de absorberse en el intestino, se esterifica y aparece repartido difusamente por el organismo como un componente de los fosfolípidos de la membrana celular y de otros complejos lipídicos.

La hidrólisis de AA esterificado es el primer paso controlado en la formación de PG. El ácido dihomo-γ-linolénico, que presenta un doble enlace menos que el AA, produce las PGs de la serie 1. El ácido pentaenoico es muy poco frecuente, deriva de ácidos grasos con tres dobles enlaces, y se convierte en las PGs de la serie 3. En los mamíferos, las PGs y sus ácidos precursores aparcen en cantidades apreciables en los líquidos amniótico, menstrual y seminal. Los ácidos precursores están presentes como fosfolípidos en las membranas celulares. Una gran variedad de factores físicos, químicos y neurohormonales pueden activar el enzima fosfolipasa A_2, que deja libre los ácidos precursores que pueden acceder a los complejos enzimáticos presentes en la mayoría de los tejidos. Una vez producidos, los ácidos grasos pueden seguir dos vías: el de la ciclooxigenasa que produce las PGs y los TXs, y el de la lipooxigenasa que produce LTs y otros ácidos insaturados. La vía metabólica se ilustra en la (FICURA 10).

El producto metabólico formado in vivo varía en función del tejido y la especie. El primer producto de la ciclooxigenasa es un endoperóxido cíclico inestable, PG G_2, que puede transformarse, bien espontáneamente, bien por la acción de una peroxidasa en PG H_2. La PG H_2 es un paso intermedio común para TX A_2, PG D_2, PG E_2, PG $F_{2\alpha}$ y PG I_2. Una isomerasa puede convertir la PG H_2 tanto en PG E_2 como en su isómero PG D_2. La acción combinada de esta isomerasa y una reductasa produce PG $F_{2\alpha}$. En algunos tejidos, la 9-keto-reductasa cataliza la interconversión de PG E_2 y PG $F_{2\alpha}$. La PG E_2 puede entonces sufrir una deshidratación y convertirse en PG A_2 y una isomerización hacia PG B_2. En el plasma de algunas especies, un enzima isomeriza el paso de PG A_2 hacia PG C_2.

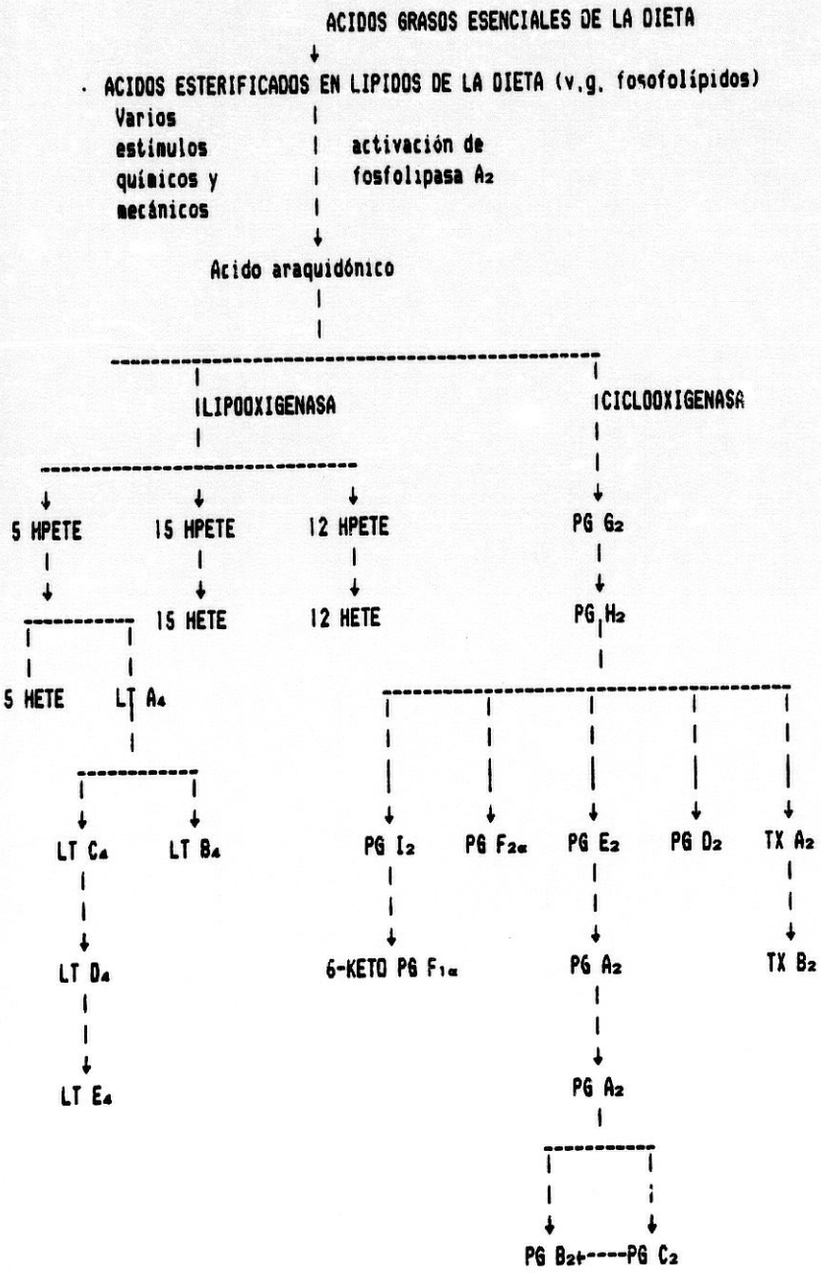


Figura 10: Biosíntesis de los productos del AA (KONTUREK y PAWLIK, 1986).

La PG H_2, por medio de la prostaciclín sintetasa, puede convertirse en PG I_2, primera descubierta en la pared vascular. La PG I_2 es inestable en condiciones fisiológicas, por lo que se transforma rápidamente en un compuesto estable, la 6-keto-PG $F_{1\alpha}$.

La otra ruta metabólica de la PG H_2 es hacia TX A_2 que también es un compuesto inestable y altamente activo, formado tras la acción de la tromboxano sintetasa. El TX A_2 se hidroliza de forma no enzimática a TX B_2.

En la actualidad los detalles y significación de la vía de la lipooxigenasa se encuentra en investigación. Al igual que la vía de la ciclooxigenasa, los primeros productos formados son hidroperóxidos (HEPTE) que tras la acción de peroxidasas se convierten en los correspondientes hidróxidos (HETE), dando lugar a los LTs. En contraste con la ciclooxigenasa de los ácidos grasos, que tiene una amplia distribución tisular, las lipooxigenasas sólo se han hallado hasta ahora en el pulmón, las plaquetas y los glóbulos blancos.

Los compuestos formados por estas enzimas incluyen, como ya hemos mencionado con anterioridad, en ácido 12-hidroperoxiaraquidónico (HPETE) y su producto de degradación, el ácido 12-hidroxiaraquidónico (HETE), que es el factor quimiotáctico leucocitario de los focos inflamatorios.

En los últimos años se ha señalado que la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) pueda ser un producto del metabolismo del AA.

Recientemente una sustancia de reacción lenta (SRS) producida por células del mastocitoma de ratón se ha señalado como nuevo producto de la vía de la lipooxigenasa, que se forma por adición de glutatión a un epóxido intermediario inestable (leucotrieno A) durante la formación de los metabolitos dihidroxilados del AA. El nombre de "leucotrieno" se ha introducido como designación genérica para los compuestos como la SRS que son ácidos carboxílicos, no ciclados, de 20 átomos de carbono con uno o dos sustituyentes de oxígeno y tres dobles uniones conjugadas. Estos hallazgos destacan la importancia de los productos de las diferentes lipooxigenasas en los diversos estados inflamatorios.

La cascada metabólica del AA se puede iniciar por numerosos factores: estimulación nerviosa, neuratransmisores (vg. noradrenalina), agentes humorales (vg. bradicinina), soluciones hiperosmolares, e incluso esfuerzos mecánicos. Ciertamente, cualquier deformación de la membrana celular, la compresión de un vaso sanguíneo, la inflamación del hígado o la contracción intestinal pueden conducir a un incremento en la producción de PGs. Numerosas condiciones patológicas pueden incrementar la síntesis de PGs y TXs. Cualquier daño tisular, a parte de un trauma, incrementa la génesis de productos de la ciclooxigenasa. El tejido lesionado por una reacción anafiláctica o por edema puede aumentar la producción de PG (v.g. pulmón), y puede contribuir al incremento de la permeabilidad vascular. La hipoxia aguda o la exposición al tabaco también incrementa la síntesis de PG en el pulmón. El etanol, ácidos y álcalis, el vaciamiento del contenido gástrico, la inflamación, irradiación, endotoxinas bacterianas, laxantes y los ácidos biliares pueden también incrementar la secreción de prostaglandinas.

Por lo tanto, muchos tipos de lesiones tisulares pueden producir un incremento en la producción de PG y LT. La ruptura de los lisosomas producirá, entre otras enzimas, fosfolipasas que pueden hidrolizar AA.

No se forman todos los metabolitos en todos los tejidos que poseen AA, sino que depende de las enzimas más activas presentes en el tejido afecto. La mayoría de los tejidos parecen capaces de sintetizar PG a partir de AA libre, pero no se han definido totalmente los factores que controlan los pasos necesarios. Algunos tejidos (tales como pulmón, bazo, tracto gastrointestinal, tiroides y glándulas suprarrenales) pueden sintetizar el rango completo de sustancias, mientras otros producen preferentemente PG D_2 (mastocitos), PG E_2 (vesículas seminales), PG I_2 (pared vascular), o TX A_2 (plaquetas).

Los antiinflamatorios esteroideos reducen la síntesis de PG bien disminuyendo el aporte del sustrato ácido a la ciclooxigenasa bien bloqueando la salida de PGs de su lugar de biosíntesis. Parecen actuar induciendo la síntesis y secreción de proteinas (lipomodulina) que poseen propiedades antifosfolipasa; esta inhibición puede ser superada por la adición de araquidonato y es ineficaz en un medio con altos niveles de dicha sustancia. Los antiinflamatorios no esteroidos (AINE), como la aspirina, indometacina, fenilbutazona y otros, son unos inhibidores muy potentes de la síntesis de PGs, y lo hacen previniendo la producción de endoperóxidos, y el ácido araquidónico generado se liga entonces a la albúmina que funciona como portador, o se desvía por otras vías afines incluyendo la de la lipooxigenasa (FIGURA 11). La sensibilidad de la

ciclooxigenasa a los AINE varía según el tejido de que se trate, de esta manera la biosíntesis de endoperóxidos en las plaquetas se puede inhibir con dosis bajas de aspirina, lo que conduce a un descenso en la síntesis de TX A_2, sin que se vea afectada la producción de PG I_2 en la pared vascular. Productos de la lipooxigenasa son inhibidores directos de la vía de la ciclooxigenasa, lo que sugiere la existencia de una relación de retroalimentación negativa entre ambas vías. De igual modo, la inhibición de la biosíntesis de TX, por ejemplo con derivados imidazólicos, conduce a un incremento en la formación de PGs.

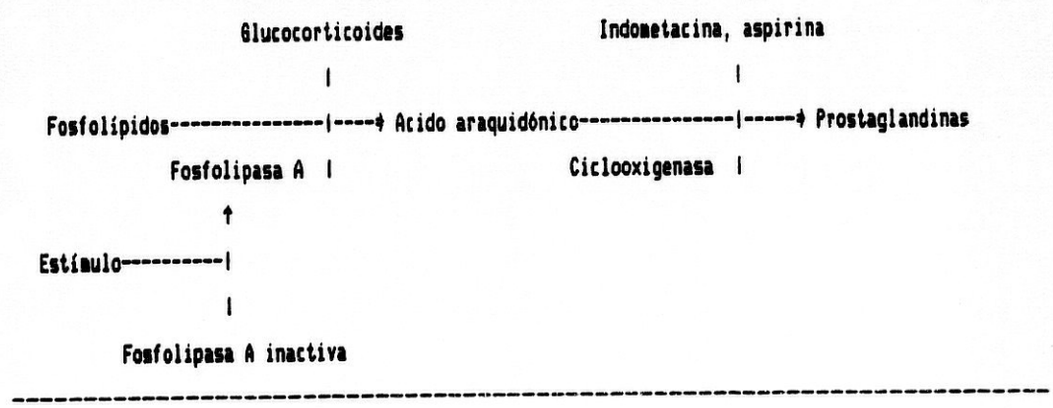
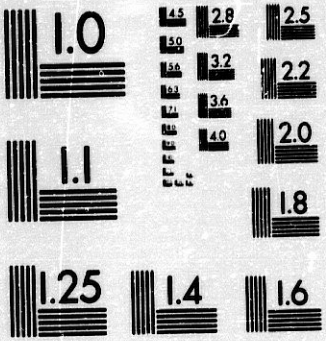


Fig. 11: Inhibición en la síntesis de PGs por los antiinflamatorios (JAFFE, 1986)

Múltiples mecanismos inactivan los metabolitos biológicamente activos del AA. Las PGs intermedias, PG G_2 y PG H_2, son muy inestables, de manera que aparecen sólo de forma momentánea in vivo. Las PGs se inactivan rápidamente, el primer paso sería la oxidación de grupo hidroxilo del C-15 por la 15-hidroxi-PG-deshidrogenasa (PGDH). Esta enzima está ampliamente distribuida en el organismo, especialmente en el pulmón, por lo que, el 95% de



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS
STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a
(ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

ciclooxigenasa a los AINE varía según el tejido de que se trate, de esta manera la biosíntesis de endoperóxidos en las plaquetas se puede inhibir con dosis bajas de aspirina, lo que conduce a un descenso en la síntesis de TX A_2, sin que se vea afectada la producción de PG I_2 en la pared vascular. Productos de la lipooxigenasa son inhibidores directos de la vía de la ciclooxigenasa, lo que sugiere la existencia de una relación de retroalimentación negativa entre ambas vías. De igual modo, la inhibición de la biosíntesis de TX, por ejemplo con derivados imidazólicos, conduce a un incremento en la formación de PGs.

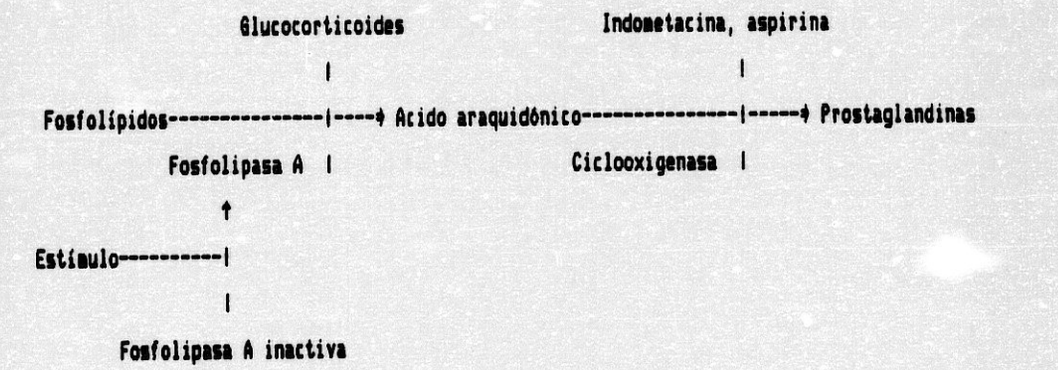


Fig. 11: Inhibición en la síntesis de PGs por los antiinflamatorios (JAFFE, 1986)

Múltiples mecanismos inactivan los metabolitos biológicamente activos del AA. Las PGs intermedias, PG G_2 y PG H_2, son muy inestables, de manera que aparecen sólo de forma momentánea in vivo. Las PGs se inactivan rápidamente, el primer paso sería la oxidación de grupo hidroxilo del C-15 por la 15-hidroxi-PG-deshidrogenasa (PGDH). Esta enzima está ampliamente distribuida en el organismo, especialmente en el pulmón, por lo que, el 95% de

las PGs de las series E y F, aunque no las D o I, se metabolizan al pasar por los pulmones. El compuesto 15-keto se reduce por una Δ^{13} reductasa (PGR) a derivados 13,14-dihidro Δ^{13}. Posteriormente una oxidación beta y otra omega en la cadena conlleva una mayor degradación, que produce ácidos dicarboxílicos que se eliminan por la orina. Tanto la PGDH como la PGR son enzimas intracelulares, por lo que el sustrato debe atravesar la membrana celular antes de ser degradado. Las PGs E_2 y $F_{2\alpha}$ atraviesan la membrana y se inactivan rápidamente. Por el contrario las PGs metiladas (v.g. 16,16-dimetil PG E_2) también atraviesan la membrana pero no son sustrato para PGDH; de esta manera, son captadas por el tejido pulmonar y son lentamente liberadas a la circulación sin sufrir ningún cambio, lo que les confiere una actividad biológica prolongada. La PG I_2 puede pasar de la sangre venosa a la arterial sin modificarse. Esta selectividad en la inactivación de las PGs no se observa en la mucosa gastrointestinal ni en el hígado, donde todas las PGs se inactivan a su paso por la circulación portal. Sin embargo, las PGs metiladas pueden escapar a la inactivación, pues son resistentes a la PGDH de la mucosa y hepática; son activas por vía oral, y en parte, actúan directamente desde la luz gástrica sobre las glándulas. El TX A_2 es muy inestable y se convierte espontáneamente en TX B_2, que continúa la ruta catabólica de otras PGs. La PG I_2 se hidroliza también de forma espontánea hacia la 6-keto PG $F_{1\alpha}$ que ya es inactiva.

1.B. ASPECTOS FISIOLOGICOS Y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

Las acciones biológicas de las PGs comprenden un amplio abanico de funciones, algunas de las cuales son directamente opuestas, estas funciones

reguladas por prostanoides reflejan las interacciones entre diferentes PGs, TXs y LTs.

1.B.1. Sistema cardiovascular y plaquetas.

La prostaciclina es el producto de la ciclooxigenasa que se encuentra con más frecuencia en las paredes de los vasos y también como elemento libre disuelto en el sistema microcirculatorio del capilar. El endotelio es el que tiene mayor capacidad de sintetizar PG I_2, la cual va disminuyendo conforme nos dirigimos hacia la adventicia. Debido a su resistencia a la inactivación a su paso por la circulación pulmonar, algunos investigadores le han querido reconocer una función como hormona circulante, sin embargo, su gran inestabilidad biológica sugiere que se trata mas bien de un factor local. Existen datos que indican que la pared de los vasos pueden sintetizar PG I_2 no sólo a partir de sus precursores endógenos sino también a partir de endoperóxidos secretados por las plaquetas, sugiriendo una cooperación biquímica entre las plaquetas y la pared vascular. La PG I_2 en un vasodilatador muy potente, y uno de los inhibidores más potentes que se conocen de la agregación plaquetaria.

Por otra parte, el TX A_2 es el producto más frecuente del metabolismo del AA en las plaquetas. Parece ser que cuando las plaquetas se activan, y se pone en funcionamiento la cascada metabólica del AA, se genera predominantemente TX A_2, un agregante plaquetario muy potente, con un gran efecto vasoconstrictor. La PG I_2 y el TX A_2 muestran efectos opuestos sobre la concentración de AMPc, consiguiendo de este modo un mecanismo de

control equilibrado que afecta tanto a las plaquetas como a los vasos. Dada la actividad antiagregante de la PG I_2 y puesto que se forma en grandes cantidades en las células endoteliales su principal función fisiológica puede ser la inhibición de la adhesión de las plaquetas al endotelio y por tanto la formación de trombos. Además también inhibe la interacción entre plaquetas y fibrinógeno.

La PG I_2 es un potente vasodilatador del lecho vascular mesentérico, de la circulación de la mucosa gástrica, y de los vasos pulmonares, coronarios y renales. También activa la microcirculación y produce una pronunciada dilatación de las arterias de gran y pequeño diámetro. Debido a esta potente actividad dilatadora en los lechos microvasculares, la síntesis de PG I_2 puede estar involucrada en la modulación del flujo sanguíneo local y en las respuestas hiperémicas de los tejidos.

Dado que el el TX A_2 es muy inestable, es difícil realizar estudios sobre sus efectos vasculares. El TX A_2 causa una inmediata vasoconstricción en algunos vasos, tales como los vasos femorales y mesentéricos. Respecto a la función plaquetaria, las propiedades vasoactivas directamente opuestas de la PG I_2 y del TX A_2 pueden desempeñar un importante papel en la regulación del tono vascular y en la perfusión hística tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Muchas enfermedades se han relacionado con un desequilibrio entre la PG I_2 y el TX A_2. En general, en las enfermedades trombóticas (v.g. trombosis arterial o venosa, infarto de miocardio) la producció de TX A_2 se encientra elevada o la de PG I_2 reducida. En las enfermedades hemorrágicas se describen situaciones opuestas.

Las propiedades farmacológicas de las PGs de las series E e I reflejan un importante efecto vasodilatador en numerosos lechos vasculares, incluyendo los coronarios, renales y mesentéricos. Esta vasodilatación tiene lugar en las arteriolas, esfínteres precapilares, y vénulas postcapilares, lo que conduce a un descenso en los niveles de presión arterial.

Como consecuencia de este efecto vasodilatador periférico se ha utilizado la PG E_2, en perfusión contínua, en las vasculopatías periféricas isquémicas, y también para conservar la viabilidad de extremidades con isquemia grave como preparativo para colocación de injertos

Las PGs incrementan la actividad cardiaca por un efecto inotrópico directo (series E y F) y por un incremento de la frecuencia cardiaca (serie I), respuestas reflejas de la caida de la resistencia periférica. Así mismo, y dado su efecto vasodilatador, se emplea con éxito para el tratamiento de neonatos con cardiopatía congénita por persistencia del conducto arterioso.

1.B.2. Riñón y formación de orina.

La médula renal de muchas especies, incluida la humana, tiene capacidad para sintetizar PG E_2, PG $F_{2\alpha}$ y PG D_2 y PG I_2 a partir del AA inyectado en la arteria renal. Las PGs se forman principalmente en las células intersticiales y en los túbulos renales. La corteza renal tiene una capacidad algo menor para sintetizar PGs, pero genera cantidades sustanciales de PG I_2 en el endotelio vascular. Puesto que las PGs de las series

F y E son prácticamente aclaradas a su paso por el pulmón, la cantidad de las mismas presentes en la orina representa un índice muy fiable de la biosíntesis de PGs en los riñones. Se ha determinado que la producción endógena diaria de la serie E está en el rango 16-297 µg. y de la serie F entre 48-369 µg.

Las PG E_2 e I_2 son potentes vasodilatadores renales, de tal manera que inducen una reducción transitoria de la resistencia vascular y un incremento en el flujo renal. Por otra parte, el hecho de que los agentes semejantes a la aspirina, que inhiben la síntesis de PGs, no tengan ningún efecto sobre el flujo sanguíneo renal podría significar que las PGs endógenas no contribuyen a la regulación fisiológica de la circulación renal. No obstante, parecen proteger los riñones contra el efecto de potentes vasoconstrictores como la angiotensina II y la noradrenalina.

El incremento de las PGs inducidas en el flujo sanguíneo renal se acompaña de diuresis, natriuresis y kaliuresis, probablemente como resultado de una acción directa de las PGs sobre los procesos de transporte tubular. Además, las PGs renales pueden participar en la producción de renina, ya que los AINE inhiben la secreción de renina, y parecen hacerlo modulando la actividad barorreceptora renal y los receptores de la mácula densa. Las PGs de la serie E frenan la reabsorción de agua en el tubo colector, probablemente inhibiendo la formación de AMPc o bien redistribuyendo el flujo sanguíneo renal. Las PGs incrementan la producción de eritropoyetina, efecto que se bloquea con el empleo de inhibidores de la ciclooxigenasa.

1.B.3. Musculatura lisa.

Además del efecto sobre la musculatura lisa de los vasos, las PGs pueden contraer y relajar otros músculos lisos, de hecho, y debido a la génesis de PGs que acontece durante el incremento de la actividad muscular se las ha llegado a considerar como un mecanismo de control de retroalimentación local.

En general, las PGs de las serie F contraen varios tipos de músculos lisos, incluyendo los del sistema broncopulmonar, tracto gastrointestinal, y útero. Las PGs de la serie E relajan la musculatura bronquial, pero, al igual que las de la serie F, provocan una fuerte contracción de la musculatura uterina. La respuesta del útero es rápida y dosis-dependiente, y el efecto uterotónico de estas PGs es antagonizado por la PG I_2, que también induce una relajación de la musculatura bronquial.

En el intestino. las PG E y F contraen la capa muscular longitudinal desde el estómago hasta el colon, mientras que la PG E relaja la capa circular y la F la estimula.

Debido a estos efectos, se han buscado posibles aplicaciones clínicas para estas sustancias, ensayándose la PG E_2 como alternativa del isoproterenol para el tratamiento del asma bronquial, o como agentes inductores del parto en el caso de la PG E_2 y F_2, aunque son numerosos los efectos secundarios, tales como diarreas o vómitos, lo que hace que se empleen más para abortos ya iniciados espontáneamente.

1.B.4. Sistema endocrino y reproductor.

Fue precisamente la alta concentración de PGs en el líquido seminal la que condujo originalmente a su decubrimiento. Ciertamente, la concentración de PGs en el semen es de varios cientos de µg/ml., al menos un millón de veces el nivel de PGs en otros líquidos biológicos. Esta alta concentración de PGs en el semen, así como la significativa absorción de PG desde la vagina, inducen a pensar que las PGs depositadas durante el coito pueden facilitar el transporte del semen en el útero y en las trompas de Falopio, al igual que la fecundación del huevo.

Se piensa que un incremento en la síntesis de PGs en el endometrio podría participar en la patogénesis de la dismenorrea, ya que el tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa reduce notablemente las molestias derivadas de esta patología.

Los niveles de PGs en líquido amniótico se incrementan durante el parto, incluso se ha asociado con el inicio y mantenimiento de las contracciones uterinas durante el mismo, puesto que el tratamiento con aspirina en los dos últimos trimestres del embarazo puede retrasar el inicio del parto e incrementar la duración de un parto iniciado espontáneamente. Todos estos hechos resaltan la importancia que las PGs desempeñan en la función reproductora.

1.B.5. Biología tumoral y virología.

Con el empleo de tumores experimentales, se ha demostrado in vitro e in vivo que las PGs E son eficaces para inhibir la proliferación de células tumorales y este efecto es causado porque inducen una detención en la metafase. También se ha demostrado que la PG A puede inhibir la replicaión viral, parece ser que por un bloqueo específico en la transcripción.

1.B.6. Trasplante e inmunobiología.

Ya se conocen los efectos mediadores de las PGs en la respuesta inflamatoria. La identificación reciente de los derivados leucotriénicos del AA por la vía de la lipooxigenasa ha mejorado el conocimiento del proceso inflamatorio. Los leucotrienos inducen la quimiotaxis, generan edema, vasoconstricción local y estimulan la broncoconstricción, también intervienen en algunas reacciones alérgicas.

Se ha descrito un incremento en los niveles de PG E en el momento de rechazo de piel, riñón y aloinjertos de corazón. Es imposible, sin embargo, conocer si la mayor síntesis de PG representa una respuesta protectora a la isquemia o una manifestación del proceso inmunitario.

1.B.7. Tracto gastrointestinal.

A lo largo de todo el tracto gastrointestinal se sintetizan importantes cantidades de PGs de las series E, F e I, que varían de forma

cuantitativa según las diferentes especies, siendo la forma predominante en la mucosa gástrica y duodenal del hombre la PG E_2 y la PG $F_{2\alpha}$ (HIRAISHI et al., 1986). La PG I_2, el TX B_2 y el 12-HETE también forman parte de los principales eicosanoides primarios del tracto gastrointestinal. Se ha comunicado también la síntesis de productos de la 15- y 5- lipooxigenasa, incluyendo LT B_4 en la mucosa colónica del hombre (HAWKEY y RAMPTON, 1985). No existe diferencia en la capacidad de secreción de PGs en relación al sexo, sin embargo, sí varían con la edad, de manera que, en personas de mayor edad existe una disminución significativa de la concentración de PGs en el duodeno postbulbar, antro y fundus; además esta disminución de PG está asociada con un incremento de la secreción ácida gástrica (CRYER et al., 1992).

Estudios experimentales realizados en el conejo revelan que la mayor tasa de síntesis de PG en la mucosa del tracto digestivo se produjo en el fundus, antro y colon; en la capa muscular fue máxima en el intestino delgado, en concreto en el íleon. Respecto al tipo de PG sintetizada, fue fundamentalmente PG E_2 y PG $F_{2\alpha}$ en la mucosa, mientras que en la capa muscular variaba según la región estudiada, predominando 6-keto-PG $F_{1\alpha}$ en el estómago, mientras que en intestino delgado la PG $F_{2\alpha}$ era la mayoritaria. Así mismo, se demostró un nivel bajo de actividad de la ciclooxigenasa en los microsomas mucosos de intestino delgado en comparación con los del estómago y colon (tanto en el perro como en el conejo). La capa muscular contiene mayor cantidad de PGs que la mucosa tanto en intestino delgado como en el estómago (PRECLIK et al., 1989). Por su parte, KUROIWA et al. (1990) detecta cuatro tipos diferentes de PGs en la mucosa gástrica

de la rata: $F_{1\alpha}$, $F_{2\alpha}$, E_2 y D_2; siendo la que se encuentra en mayor proporción la PG E_2 (KONTUREK et al., 1981).

Respecto al origen de la PG E_2 gástrica, que ha sido objeto de estudio del presente trabajo, no existe unidad de criterios. Hay autores que proponen la célula parietal como fuente principal en la síntesis de PG E_2. HATT y HANSON (1988) demuestran una elevación de los niveles de PG E_2 en el estómago de la rata tras estimular con EGF, si el medio es rico en células parietales (contenido > 80%), mientras que cuando el contenido es menor del 12% no se observa el mismo fenómeno. Otros autores utilizan preparaciones celulares ricas en células parietales y ricas en células no parietales, encontrando en la primera una mayor capacidad de síntesis de PG E_2 (OTA et al., 1988). Existen trabajos de inmunoelectromicroscopía que ponen de manifiesto una tinción de PG E_2 más potente en el citoplasma de las células parietales, otra más débil en las células epiteliales, estando ausente en las células productoras de pepsina. Sin embargo, otros autores discuten el origen de la PG E_2 en la célula parietal (GERBER, 1988), y proponen a las células endoteliales de los capilares y a los macrófagos como los mayores productores de PG E_2 en la mucosa gástrica (CHEN et al., 1989). En definitiva, células mucosas del estómago, leucocitos, plaquetas y células endoteliales contribuyen a la síntesis de PGs en el estómago. En el intestino, la lámina propia parece ser la principal fuente de síntesis de PGs mientras que la destrucción ocurre en gran medida en las células epiteliales de superficie (HAWKEY y RAMPTON, 1985).

Diferentes estímulos pueden inducir la síntesis de PGs, estímulos neurohormonales de las glándulas digestivas, agresiones mecánicas sobre la pared intestinal, la presencia de soluciones hiperosmolares u otros irritantes en la luz intestinal.

Respecto a los estímulos neurohormonales son interesantes algunos trabajos donde se demuestra que la histamina posee la capacidad de incrementar los niveles de PG endógena (ARAKAWA et al., 1986; NISHIWAKI et al., 1988), siendo, precisamente a partir de esas observaciones, por lo que se atribuye un cierto papel protector gástrico a la histamina. El Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) también induce un incremento de los niveles de PGs, en concreto E_2, si se dispone de una fracción celular rica en células parietales (HATT y HANSON, 1988). La somatostatina (SMT) también incrementa la síntesis de PGs en la células epiteliales gástricas (ROMANO et al., 1988). No obstante, sigue siendo un aspecto controvertido, y sujeto a discusión, pues existen autores que reconocen el efecto protector e inhibidor de la secreción ácida gástrica tanto del EGF como de la SMT, debido al incremento que inducen en la síntesis de PG, mientras que otros autores piensan que estas acciones no las realizan por medio de una elevación en los niveles de PGs (KONTUREK, 1989).

Existe, así mismo, una interesante teoría según la cual las PGs podrían regular su propia biosíntesis por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa, basada en la observación de que las PGs exógenas inhiben la biosíntesis de PG inducida por AA o por A23187 en las células de la mucosa gástrica de la rata (HIRAISHI et al., 1989).

Los antiácidos administrados durante tres semanas no incrementan la capacidad de síntesis de PGs, sin embargo, sí se observa una modificación en el perfil del contenido de las misma; observando un incremento de la PG E_2 y $F_{2\alpha}$ sintetizadas en antro y mucosa duodenal, a expensas de PG A_2, B_2, TX A_2 y prostaciclina. Debe tratarse de un tratamiento a largo plazo y a bajas dosis (PRECLIK et al., 1989)

1.B.8. Efectos sobre las secreciones.

Las PGs de las series E e I inhiben la secreción ácida gástrica basal y estimulada, in vivo e in vitro. En el perro, tanto la PG E_2 como la I_2 inhiben la secreción estimulada por el alimento, histamina, pentagastrina, 2-deoxiglucosa, carbacol o reserpina, siendo la PG I_2 más potente en este efecto inhibidor que la PG E_2 cuando se administra de forma intravenosa, mientras que una administración intrarterial refleja un efecto inhibidor más potente de la PG E_2 que la I_2.

Este efecto inhibidor se ha demostrado también en el hombre con la salvedad de que han de ser administradas de forma intravenosa, siendo inactivas cuando se toman por vía oral. No obstante cuando se administra oralmente a altas dosis, la PG E_2 también inhibe la secreción gástrica. Por el contrario, el derivado metilado de la PG E_2 es efectivo cuando se administra tanto de forma oral como intravenosa, además, estos efectos están presentes en sujetos sanos y en enfermos (úlcera péptica, Zollinger Ellison).

Dado que los análogos metilados de la PG E_2 pueden inhibir la formación de ácido en células parietales aisladas, en glándulas gástricas, y en la mucosa gástrica aislada, se puede suponer que este efecto lo ejercen de forma directa actuando desde la luz del estómago. Otras evidencias de esta actividad directa de este análogo procede de trabajos realizados en perros con el estómago separado del duodeno, o con dos bolsas fúndicas denervadas, así como tras la aplicación tópica de esta sustancia sobre todo el estómago, o sólo sobre las bolsas gástricas. Además, al igual que ocurre en el hombre, el análogo de la PG E_2 es más efectivo cuando se administra de forma intragástrica que de forma intraduodenal o intrayeyunal.

Las PGs operan a través de un receptor de membrana específico que reduce la formación de AMPc en las células parietales. Bloquean la actividad estimuladora de la histamina sobre la síntesis de AMPc, evitando de esta forma la principal vía de estimulación de las células parietales por la histamina y de otros secretagogos interactuantes como la acetilcolina o la gastrina. Al inhibir la secreción ácida gástrica inducida por la histamina, podría pensarse que actúa sobre el propio receptor de la histamina. No obstante, trabajos experimentales demuestran que actúa sobre el complejo de la adenilciclasa más que sobre el receptor de la histamina. Actúa por medio de una proteina inhibidora Gi, de 41.000 de peso molecular, que se encuentra asociada al complejo GTP, y que impide la síntesis de AMPc. Esta proteina Gi también regula la vía del fosfato inositol potenciándola, bien aumentando la actividad de la fosfolipasa C estimulada por el carbacol, bien actuando directamente sobre la proteinquinasa C (SEIDLER

et al., 1987; CHEN et al., 1988; CHOQUET et al., 1990). Es posible que esta propiedad justifique los resultados obtenidos por algunos autores que demuestran que aplicando PGs dosis crónicas en la ratas estimulan la S.A.G. basal (HALTER y SCHURER-MALY, 1991).

Otro posible mecanismo por el que las PGs pueden afectar la secreción gástrica es la supresión de la liberación de gastrina. La PG E_2 natural administrada de forma intravenosa carece de este efecto, pero análogos de la PG E_2 usados a dosis antisecretoras, como por ejemplo el enprostil y el arbaprostil, inhiben la secreción basal y postpandrial de gastrina tanto en sujetos sanos como en pacientes con úlcera duodenal (LAMERS, 1988). Otra evidencia de este fenómeno se observa en estudios realizados en estómagos de la rata aislados y perfundidos vascularmente, la PG E_2 añadida al líquido perfundido reduce la secreción basal de gastrina al tiempo que incrementa la liberación de somatostatina (SAFFOURI et al. 1980).

También se ha comprobado que el análogo de la PG E_1, misoprostol, tiene la capacidad de inhibir la H^+-K^+ ATPasa, lo que también podría contribuir a reducir la secreción ácida (BERTACCINI et al., 1988).

Por otra parte, las PGs, y particularmente sus análogos metilados, cuando se aplican de forma tópica a la mucosa gástrica y duodenal, estimulan la secreción mucosa-alcalina, lo que también puede explicar, al menos parcialmente, la reducción de la acidez gástrica observada tras la administración de PGs. Al mismo tiempo es un mecanismo que contribuye a

la protección de la mucosa (FELMSTROM y GARNER, 1982; KONTUREK et al., 1983).

Se han descrito receptores en la mucosa gástrica para prostaniodes, cuya estimulación induce la secreción de aniones; los receptores se denominan: EP 2, EP 3 y TP. En la mucosa ileal la secreción de aniones está mediada por receptores DP y EP 2, lo que justifica que algunos prostaniodes tengan efectos protectores en la mucosa gástrica y como efectos colaterales haya diarrea (BUNCE y SPRAGGS, 1990). Al contrario de lo que ocurre con la secreción alcalina de la mucosa gástrica, las PGs reducen la secreción de bicarbonato en el páncreas, en particular la PG I_2.

Las PGs también desempeñan un papel muy importante en la regulación de la circulación gástrica, bien directamente actuando sobre el tono de las fibras musculares lisas de los vasos, bien indirectamente actuando sobre otras funciones del estómago. La infusión local o sistémica de PG de las series E e I producen un incremento de la circulación basal al estómago (CHO et al., 1990; KONTUREK et al., 1991).

1.B.9. Efecto sobre el intestino.

Las PGs influyen sobre la contractilidad intestinal, y sobre el transporte de agua y electrolitos en el intestino. Dependiendo del tipo de PG, la dosis y la capa muscular estudiada el efecto es diferente. En general, las PGs de las series E e I inhiben la contractilidad intestinal, mientras que la de la serie F la estimulan (THOR, 1985).

Las PGs de la serie E y sus derivados metilados, administrados tanto oral como parenteralmente, son un estímulo muy potente para el acúmulo de electrolitos y agua en la luz intestinal, es por esto que la diarrea sea uno de los efectos colaterales más importantes de los pacientes tratados con PG E. Utilizando preparados celulares compuestos de células epiteliales intestinales de la rata se ha podido demostrar como la PG E_2 estimula la adenilciclasa, dependiendo para ello de la GTP, uniéndose sobre un receptor específico para las PGs (SMITH et al., 1987; PETERSON y OCHOA, 1989; MU et al., 1992). La PG I posee un efecto opuesto al de la PG E.

Las PGs de las series E e I inducen también un incremento en el consumo de oxígeno en el intestino, probablemente debido al estímulo de los mecanismo de transporte. Las PGs de la serie F posee efectos contrarios a los anteriormente reseñados, de tal manera que disminuyen el aporte sanguíneo y reducen el consumo de oxígeno.

Debido e estos efectos antisecretores y a sus propiedades protectoras, tanto la PG E_2 como sus derivados metilados se pueden ensayar como una terapéutica alternativa para el tratamiento de la ulcera péptica y para la prevención de la toxicidad gástrica de los AINEs.

1.B.10. Sistema Nervioso.

El cerebro tiene la capacidad de sintetizar diversas PGs bajo diferentes condiciones, traumas, shock eléctrico, hipoxia o isquemia. La más numerosa es la PG E_2, que aparece principalmente en el hipocampo,

eminencia media, y glándula pineal. También encontramos PG I_3 en el líquido cefaloraquídeo, si bien su origen está en los vasos cerebrales.

Las PGs endógenas se han relacionado con el flujo sanguíneo cerebral, y con la regulación de la temperatura. La PG E_2 e I_2 aumentan el flujo de sangre al cerebro, si bien es verdad que el empleo de inhibidores de la ciclooxigenasa no frena este efecto. También se relaciona a la PG E_2 con los procesos febriles, de tal manera que ciertas sustancias pirógenas estimulan la secreción de PG E_2 en el cerebro, y el empleo de indometacina reduce tanto la fiebre como el incremento de PG E_2 inducido por los pirógenos. En los procesos de neurotransmisión sináptica, las PGs inhiben la liberación de noradrenalina en el sistema nervioso periférico.

Las PG E_2 e I_2 sensibilizan las terminaciones nerviosas aferentes a estímulos químicos y mecánicos, podrían actuar sobre nociceptores periféricos estimulando el sistema de la adenilciclasa. El daño producido por procesos inflamatorios o por metástasis tumorales provocaría una elevación en la biosíntesis de PGs y la subsecuente amplificación de los mecanismos del dolor (hiperalgia). Por el contrario, los opiaceos activan los nociceptores disminuyendo la síntesis de AMPc inducido por las PGs.

Las PG E_2 también podría ejercer un control de la SAG actuando a nivel central; la administración de PG E_2 a nivel de los ventrículos cerebrales a dosis que no son efectivas por vía intravenosa, inhiben la secreción gástrica. La administración de un análogo (enprostil), posee el mismo efecto (SAUTEREAU et al., 1991).

1.B.11. Influencia de la dieta sobre la formación de PGs.

El control del contenido de ácidos grasos esenciales en la dieta es un mecanismo que puede regular el sistema de las PGs. La formación del precursor de las PGs a partir de los ácidos linoleico y α-linolénico depende del estado nutricional y de la presencia de otros ácidos grasos en la dieta que podrían competir con el AA para transformarse por la ciclo-oxigenasa y la lipooxigenasa.

El ácido linoleico se absorbe en el intestino, y se transforma en un ácido graso de cadena larga, ácido dihomo-γ-linoleico (precursor de las series de PGs con el subíndice 1), esta transformación se lleva a cabo principalmente en el hígado.

El balance entre los niveles de ácido linoleico y α-linolénico en la dieta regula la formación de ácidos grasos de cadena larga derivados de ellos. Un régimen dietético con un déficit en ácidos grasos esenciales disminuye la producción de PGs. Pacientes con una dieta rica en ácido linoleico muestran un descenso en la agregación plaquetaria y una menor incidencia de muerte por causa cardiovascular. El método más directo para inducir una producción de PGs sería una alimentación con ácido dihomo-γ-linolénico o con AA combinada con una dieta pobre en grasas, para eludir la competencia de otros ácidos grasos insaturados.

Un ejemplo práctico lo encontramos en los esquimales, que consumen grandes cantidades de ácido eicosapentanoico, y posen una incidencia muy

baja de enfermedades cardiovasculares, niveles mínimos de colesterol en sangre, y un incremento en la tendencia al sangrado. El ácido eicosapentanoico se incorpora a los fosfolípidos de las plaquetas sustituyendo al AA, ejerciendo un afecto antitrombótico por competición con el AA remanente convirtiéndose en las PGs I_3 o H_3 y TX A_2 que son menos proagregantes. La prolongación del tiempo de sangrado en los esquimales con dietas ricas en ácido eicosapentaenoico se puede reducir con la aspirina, lo que sugiere un descenso en la formación de TX asociada a un incremento en la biosíntesis de PG I

Los derivados lácteos pueden ejercer un papel importante en la regulación de la síntesis de prostaglandinas. La alimentación con leche induce un incremento en la respuesta de las células parietales a la histamina y una disminución en la respuesta a la PG E_2, lo que parece indicar que esta dieta produce una baja disponoibilidad de histamina y alta de PG E_2 en las proximidades de la membrana de la célula parietal. Esta estimulación en la producción de PG E_2 en la mucosa gástrica puede justificar la inhibición de la SAG observada in vitro en animales de experimentación alimentadas crónicamente con leche (DUCROC et al., 1992). El calcio presente en este tipo de dietas podría ser en último término el responsable, puesto que el calcio extracelular incrementa ligeramente la síntesis de PG E_2, EDTA y BAPTA (quelante intracelular del calcio) inhiben la síntesis de PGs, sin embargo, ni antagonistas intracelulares del calcio (TMB-8) ni antagonistas de la calmodulina (W-7) no presentan esta propiedad (PRECLIK et al., 1992).

2. DEFECTO EN LA SINTESIS Y METABOLISMO DE PG EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA

La úlcera aparece probablemente como consecuencia de un desequilibrio entre mecanismos protectores de la mucosa y una serie de factores agresores o lesivos. Los factores responsables de la resistencia de la mucosa parecen ser:

- capa de moco.
- secreción de bicarbonato.
- microcirculación.
- capacidad regenerativa.

Entre otros factores influyentes, la síntesis local de PGs regula algunos de estos factores.

La úlcera gastroduodenal sobreviene cuando hay un predominio de los mecanismos agresores sobre los de defensa. Los principales factores agresores son la actividad ácida y péptica, no obstante el reflujo de bilis, drogas, y estasis pueden provocar alteraciones y actuar junto con la actividad ácido-péptica para inducir la lesión, o al menos debilitar la resistencia de la mucosa.

Puesto que las PGs influyen en múltiples mecanismos protectores, y algunas PGs o sus derivados aceleran la curación de la úlcera, es lógico pensar que un déficit de PGs pueda contribuir al desarrollo de esta enfer-

medad. Esta hipótesis se deriva de dos posibles papeles potencialmente patogénicos de las PGs:

- las PGs están involucradas en las anormalidades secretoras asociadas con algunas formas de enfermedad ulcerosa (hipersecreción gástrica, un factor presente en la mitad de los enfermos ulcerosos) y
- un metabolismo anormal de las PGs de la mucosa que pueden conducir a un debilitamiento de la resistencia de la mucosa gástrica contra el ácido. En este segundo factor habría que incluir un defecto en la capacidad regenerativa de la mucosa que determine una alteración en el reestablecimiento de la integridad tras la agresión.

Las PGs naturales, y un gran número de derivados sintéticos, cuando se administran oralmente, aceleran la curación de las ulceras. Sin embargo, es difícil separar los efectos antisecretores de los potenciadores de la resistencia.

Las PGs participan en la patogénesis de los defectos de la defensa de la mucosa recordando los que presentan los pacientes afectos de úlcera duodenal.

2.A. Ulcera duodenal.- Una actividad acido-péptica incrementada es un factor patogénico muy importante. Puede ser el resultado de:

1.- incremento en la capacidad secretora asociada con una masa de células parietales aumentada.

2.- hipersecreción, particularmente en el periodo posprandial y

3.- disminución de la neutralización del quimo ácido y debilitamiento de la resistencia de la mucosa duodenal. Son precisamente estos los efectos adversos del tabaco.

El metabolismo anormal de las PGs pueden desempeñar un papel muy importante en la úlcera duodenal, tanto en la patogénesis de la hipersecreción ácida como en la disminución de la resistencia de la mucosa. El tratamiento previo con indometacina, un potente inhibidor de la ciclooxigenasa, aumenta la secreción ácida basal y estimulada con histamina (LEVINE y SCHWARTZEL, 1984).

Otros estudios que emplean cultivos de mucosa demuestran que la producción de PGs en la mucosa duodenal de pacientes con úlcera duodenal no está disminuida (SHARON et al. 1983). Este hecho, de una alteración en la mucosa gástrica pero no en la duodenal en pacientes con úlcera duodenal, es difícil de interpretar. Por otra parte hay autores que no han encontrado estas diferencias (KONTUREK et al. 1984). Hay estudios donde se demuestra una disminución en la capacidad de síntesis de PGs en respuesta a alimentos ácidos en pacientes con úlcera duodenal (MALAGELADA et al., 1986).

A nivel experimental, hay evidencias de que los procesos ulcerogénicos, entre otros mecanismos, pueden alterar la protección duodenal consecuencia de la síntesis de PGs. En el modelo donde se induce la úlcera en la rata empleando la cisteamina, se observa una importante caida del flujo sanguíneo, un incremento de la permeabilidad vascular, y un descenso en la capacidad de neutralizar ácido en el duodeno (SZABO, 1984). Todas estas

alteraciones podrían tener como común denominador el descenso de la capacidad de síntesis de PGs. Sin embargo, hay otros estudios que demuestran que la cisteamina reduce la capacidad de síntesis de bicarbonato, como respuesta duodenal a la instilación de sustancias ácidas.

2.B. Ulcera gástrica tipo I .- (Proximal a la incisura). El debilitamiento de la resistencia de la mucosa gástrica parece ser el principal mecanismo patogénico. La secreción ácido-péptica es normal o baja pero, debido a la disminución de la resistencia de la mucosa, parece el principal factor ulcerígeno. Esta debilidad de la mucosa puede estar relacionada con la gastritis que casi invariablemente aparece en este tipo de úlcera. Ambos procesos, gastritis y resistencia debilitada, pueden ser el resultado de un proceso autoinmune o consecuencia de factores exógenos, como por ejemplo determinadas drogas. También puede ser el resultado de una motilidad gástrica alterada, la cual causaría una retención de alimentos sólidos y/o un excesivo reflujo duodenogástrico de sustancias potencialmente dañinas como bilis, lisolecitina o enzimas pancreáticos.

También se ha encontrado una serie de anormalidades en la composición del moco; incluyendo una secreción luminal de n-acetil-cisteina disminuida así como una menor incorporación de precursores en la glicoproteina del moco (DOMSCHKE et al., 1977).

Otras evidencias indirectas del papel preponderante del déficit de PGs en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa se han comprobado en acelerada curación de las úlceras en los pacientes tratados con carbenoxolona, que

retarda la degradación de los prostanoides en la mucosa gástrica, aunque evidentemente, esta sustancia puede promover la curación de la úlcera por otros mecanismos. Hay datos experimentales que demuestran que la mucosa isquémica se hace muy vulnerable a la acción del ácido y la pepsina. Se ha comprobado un descenso en la génesis de PGs en la mucosa de ratas con úlceras de estrés, donde la isquemia de la mucosa es un hecho muy importante asociado a la aparición de estas úlceras (BASSO et al., 1983). Pruebas más directas se han obtenido en trabajos donde se han determinado unos niveles de PG en la mucosa de pacientes ulcerosos menores que los que presentan los controles (WRIGHT et al., 1982; KONTUREK et al., 1984).

2.C. Ulcera gástrica tipo III.- (úlcera antral). Una causa muy frecuente de resistencia mucosa disminuida es la de origen yatrogénico, fundamentalmente por el uso de AINEs. Estas sustancias interfieren la síntesis de PGs, y algunas, como la aspirina, puede ser lesiva directamente. La secreción ácido-péptica es usualmente normal aunque existen excepciones. Este tipo III de úlcera gástrica es muy heterogéneo, además de las úlceras inducidas por drogas, existen grupos con úlceras prepilóricas que manifiestan hipersecreción, que es más común en las duodenales.

3. CITOPROTECCION.

El término citoprotección fue utilizado por primera vez por los doctores A. ROBERT y E. JACOBSEN (JOHANSON y RUBIO, 1988). Es un término muy popular en la literatura médica actual, sin embargo las PGs no protegen

completamente la mucosa de la agresión de agentes necrotizantes, de hecho, la exposición de la mucosa a estos agentes conduce a la aparición de extensas lesiones en el epitelio de superficie, el cual se descama y es reemplazado por células que emigran desde el fondo de las glándulas. Las PGs, sin embargo, protegen las zonas más profundas de la mucosa, facilitando de este modo una rápida recuperación de la mucosa dañada. Es por tanto muy probable que la protección de las PGs contra las lesiones sangrantes por causa del etanol o los AINE, y la velocidad de recuperación de estas úlceras se deban, en parte, al efecto citoprotector de las PGs.

En muchos modelos experimentales, las prostaglandinas se han administrado a dosis antisecretoras, y se había asumido que el efecto protector de estos prostanoides sobre la mucosa se debía a esta propiedad. Sin embargo, se ha demostrado que las PGs tienen también efecto protector a dosis inferiores a las inhibitorias de la secreción ácida; a este fenómeno se le llama ***citoprotección***.

La citoprotección es el aumento de la resistencia celular contra determinados fenómenos lesivos. Es un proceso que incluye una serie de mecanismos que acontecen a nivel celular. Este concepto ha hecho avanzar notablemente el conocimiento de dos aspectos específicos relacionados con el duodeno y el estómago:

- el papel de las PGs endógenas en el mantenimiento de la integridad de la mucosa frente a la casi permanente exposición de jugos digestivos y alimentos corrosivos, y

- la posible aplicación de las PGs exógenas como terapia a largo plazo de la enfermedad ulcerosa.

Múltiples agentes pueden ser citoprotectores, entre ellos encontramos las sustancias donantes de sulfhidrilos, salicilato sódico, y algunas PGs naturales y sintéticas.

3.A. Citoprotección Directa.

Muchos prostanoides exhiben un potente efecto antisecretor sobre la célula oxíntica; además, esta propiedad se descubrió años antes de que se describieran sus acciones citoprotectoras. Este efecto inhibidor de las PGs sobre la secreción gástrica de H^+ es un mecanismo que coopera a la citoprotección, pero no es el único pues:

1.- la dosis mínima citoprotectora de la PG es un 1% o menor que la dosis mínima antisecretora de la misma PG.

2.- algunas PGs citoprotectoras no poseen efecto antisecretor en el estómago, como por ejemplo la PG $F_{2\alpha}$.

3.- las PGs protegen mucosas que nunca se han expuesto a jugo ácido gástrico, por ejemplo protegen la mucosa ileal contra el daño de la indometacina.

De hecho se le han atribuido efecto citoprotectores a la cimetidina pues previenen la aparición de lesiones tras la aplicación tópica de aspirina (GUTH et al., 1979). Sin embargo, cualquier agente antisecretor podría reducir la intensidad del daño sin que aumente la resistencia celular, por lo que no se la pueden atribuir efectos citoprotectores a la cimetidina (ROBERT et al., 1984).

El efecto citoprotector de las PGs puede derivar de un incremento en las secreciones de moco, de bicarbonato, y/o del flujo sanguíneo a la mucosa. Todos estos mecanismos producen en último término una disminución en el acúmulo de H^+ secretados por la mucosa gástrica en condiciones normales. Estos tres componentes protectores neutralizan los H^+ y además, disipan la pequeña cantidad de hidrogeniones que penetra en la pantalla de moco-bicarbonato. La capa más cercana a la superficie comprende moco que contiene glicoproteinas, péptidos, otras moléculas orgánicas y bicarbonato. Esta capa está cargada negativamente, por lo que retarda la difusión de H^+ y pepsina desde la luz y, simultáneamente, capta bicarbonato secretado por las células epiteliales. En una segunda capa, la capa neutralizante, el bicarbonato puede unirse al H^+ para dar H_2O y CO_2. Cualquier H^+ que haya escapado a estas dos pantallas difunde de forma paracelular y entra en el intersticio de la mucosa, pero la circulación local se opone al acúmulo intersticial de H^+, al que recoge y traslada desde el estómago al resto del organismo.

3.B. Citoprotección Adaptada.

La citoproteccion directa es consecuencia de la observación de la mucosa tras la administración de PGs exógenas. La citoprotección adaptada se demuestra por la respuesta de los tejidos a la acción de las PGs endógenas. La exposición de la mucosa a algún agente agresor (etanol al 20%) se continúa de un incremento de los niveles de PGs endógenas, de tal manera que una nueva exposición al agente agresor con una mayor concentración (etanol 100%) induce una lesión mucho menor que si no se hubiera expuesto a la mucosa al primer paso, además también protege contra otros agentes agresores (soluciones hiperosmóticas, soluciones alcalinas). Este fenómeno de protección, denominado citoprotección adaptada, se inhibe con el empleo de indometacina.

3.C. Mecanismos Citoprotectores.

En un estómago sano, existe un balance entre una serie de factores agresores, como el ácido clorhídrico y la pepsina, y protectores que proceden de unos mecanismos de defensa de la mucosa gástrica y que se pueden dividir en: preepiteliales, epiteliales y subepiteliales.

* Protección preepitelial.-

Consiste en una barrera de moco-bicarbonato. Las células epiteliales del epitelio gástrico producen un gel viscoso y elástico y también pequeñas cantidades de bicarbonato. Los iones de bicarbonato difunden a través del gel y neutralizan los hidrogeniones que desde la luz del estómago van

penetrando por la capa mucosa, por lo que se crea un pH gradual a través de toda la capa mucosa que mantiene la superficie de las células epiteliales en un pH neutro. La secreción de moco se estimula por la presencia de irritantes químicos, carbacol y prostaglandinas.

La secreción de bicarbonato es un proceso activo que ocurre por intercambio de Cl^- con CO_3H^-. El nervio vago ejerce un efecto doble sobre la secreción de bicarbonato, tanto estimulándola como inhibiéndola, la distensión del fundus gástrico estimula la secreción de bicarbonato y existen evidencias de la presencia de una vía simpática inhibidora.

* Protección epitelial.-

La membrana apical de la célula parece disponer de una resistencia inherente contra el ácido. Surfactantes como los fosfolípidos anfotéricos tienen la capacidad de incrementar la propiedad hidrofóbica de las membranas biológicas (YA-CHU et al., 1993). Los salicilatos conducen a una rápida disminución de este carácter hidrofóbico de la mucosa, este efecto es revertido por análogos sintéticos de las PG E_2.

Se han encontrado altas concentraciones de compuestos sulfhidrilos que son capaces de unirse con radicales libres (superóxidos, hidroxilos y peróxido de hidrógeno) que aparecen tras la isquemia de los tejidos o por la acción de agentes tóxicos como el etanol.

El índice de proliferación del epitelio tanto en el estado normal como tras un daño sobre la mucosa tiene unas implicaciones obvias para la

protección de la mucosa. En el hombre, las células del fondo del istmo se dividen cada 36 horas y el tiempo que tardan para emigrar y diferenciarse en células mucosas varía entre 48 y 96 horas. Este proceso se ve muy acelerado cuando aparece un daño sobre la mucosa gástrica, de tal manera que la superficie mucosa está casi completamente repoblada con células mucosas emigradas desde el fondo de la glándula apenas una hora después de haber recibido el daño.

* Protección subepitelial.

El flujo sanguíneo de la mucosa es esencial para poder retirar los hidrogeniones y los agentes agresores que hayan podido penetrar en la mucosa. Los capilares intraglandulares se originan de las arteriolas submucosas que se dividen en capilares en la base de las glándulas formando una tupida red justo debajo de ls células mucosas y que van drenar en las vénulas de la mucosa. Esta disposición asegura el mantenimiento de un flujo sanguíneo unidireccional y facilita, trnasportando iones bicarbonato, el mantenimiento de un pH alcalino.

Otro mecanismo protector incluye el potente efecto inhibidor que las PGs ejercen sobre los mastocitos, inhibiendo la liberación de agentes inflamatorios (PAF, histamina y TNF-α) (HOGABOAM et al., 1993).

Existen diferentes agentes terapéuticos que, potenciando estos mecanismos protectores de la mucosa gástrica, previenen la mucosa gastroduodenal contra agente químicos, térmicos o de otra índole tanto en humanos como en animales de experimentación: PGs, sucralfato, Aluminio, Bismuto,

Carbenoxolona, Factor de crecimiento epidérmico (EGF), antioxidantes y pirenzepina.

Las PGs exógenas, administradas a dosis no antisecretoras, tanto de forma tópica como parenteral, previenen las lesiones gástricas e intestinales derivadas de su exposición a diversos agentes ulcerígenos e irritantes.

El efecto citoprotector lo ejercen por diversos mecanismos que incluyen el incremento de la secreción de moco alcalino, incremento de la vascularización de la mucosa, y una estabilización de la membrana de los lisosomas que impide precisamente la liberación de enzimas lisosomiales (WHITTLE y STEEL, 1985). También se ha comprobado como las PGs mantienen la actividad hidrófoba de la superficie mucosa (LICHTENBERGER et al., 1985). Efectos similares se obtienen con el empleo de sustancias con propiedades surfactantes (LUCHTENBERGER, 1983; PILCHMAN et al., 1991).

4. ASPECTOS TERAPEUTICOS DE LAS PGs EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA.

La neutralización o inhibición de los factores agresores en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa (secreción de ácido o pepsina) ha sido la principal arma terapéutica. El empleo de antagonistas H_2 son potentes compuestos inhibidores de la secreción. Recientemente se ha venido mostrando un gran interés por los factores protectores: el sucralfato que

actúa inicialmente como un protector de la mucosa, es una terapia efectiva para la úlcera, las PGs tienen también un gran interés pues actúan tanto sobre los factores agresores (inhibiendo la sereción ácida) como sobre los protectores.

Las PGs naturales A y E son potentes agentes antisecretores cuando se administran de forma parenteral. Dada su rápido metabolismo por las enzimas 15 OH-prostaglandin deshidrogenasa y 13,14- reductasa, presentes en la mucosa gastrointestinal, pulmón e hígado, son muy poco efectivas cuando se administran por vía oral, al menos en dosis que puedan ser toleradas por el hombre. Por este motivo se han desarrollado diferentes análogos sintéticos de las PGs, habitualmente alterando las posiciones 15 y 16, para poder resistir la degradación enzimática. De los tres análogos inicialmente desarrollados, el 15(S)-15-metil PG E_2 y el 16,16-dimetil PG E_2 producen nauseas, diarrea y contracciones uterinas. El 15(R)-15-metil PG E_2 (arbaprostil) se tolera mejor y se ha desarrollado como agente terapéutico de la úlcera. Otros análogos de la PG E_1 y PG E_2 son el misoprostol, trimoprostil, enprostil, rioprostil y MDL646.

Enprotil y, posiblemente, arbaprostil inhiben la secreción de gastrina estimulada por el alimento. Las PGs naturales tienden a causar diarreas, y un 38% de los pacientes con úlcera duodenal tratados con arbaprostil refieren emisión de heces muy líquidas, problema que no es tan frecuente con el misoprostol. La mayoría de los análogos de las PGs tienen una vida media muy corta, sólamente el enprostil tiene una duración más prolongada que justificaría su administración cada 12 horas. Las PGs pueden causar

una hiperplasia mucosa, y la PG E_1 se ha relacionado con hiperóstosis cortical.

El misoprostol, análogo sintético de la PG E_1, induce un marcado edema en la mucosa y submucosa, incemento del grosor de ambas capas, dilatación de las regiones interglandulares en la lámina propia, marcado edema subepitelial, vasodilatación, reducción en la altura de las células epiteliales de superficie y aumento de sus espacios intercelulares y un incremento del moco adherido a la superficie (GANA et al., 1992).

Dosis altas de 15-R-15 metil-prostaglandina E_2 aumenta el volumen total de células ECL, fenómeno que no ocurre con la administración de PGs naturales, desciende en número de células inmunorreactivas a la cromogranina A, aumentan el número de células inmunorreactivas a la SMT, las de serotonina no se modifican, produce una hipertrofia e hiperplasia de células epiteliales (SATO et al., 1986; GOODLAD et al., 1989; URIBE et al., 1992). Asimismo, y a diferencia de otros fármacos como la cimetidina, protege directamente las células de las glándulas gástricas contra la degeneración in vitro, en condiciones independientes de factores hormonales, neurales o sistémicos (BRZODOWSKI et al., 1992).

Sin embargo, a pesar de sus beneficios teóricos, no hay signos de que las PGs tengan una superioridad práctica sobre sobre otros agentes empleados para el tratamiento de la úlcera péptica.

Existen diferentes agentes farmacológicos que pueden ejercer sus efectos beneficiosos por mecanismos antisecretores y protectores (*Prostaglandinas, acexamato de cinc*), o bien por mecanismos protectores únicamente (*Sucralfato, sales de bismuto coloidal, carbenoxolona*).

* La carbenoxolona es un éster succinato del ácido glicirético que se absorbe en forma solubilizada en un 75% aproximadamente tras su administración por vía oral. Es excretado por la bilis después de su conjugación con el ácido glucurónico. Este fármaco inhibe el catabolismo de las PGs (incrementando los niveles de PG E_2), e inhiben la síntesis de tromboxanos. La carbenoxolona mejora el estado de los enfermos de úlcera péptica, protegen contra el efecto del alcohol, aumentan la producción moco e incrementan el flujo sanguíneo de la mucosa, si bien no parece que estimulen la secreción de bicarbonato.

Su principal incoveniente es su potente efecto mineralcorticoide, pudiendo producir retención hídrica, hipopotasemia e hipertensión. Por ello está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal, y en pacientes hipertensos.

* El sucralfato es un disacárido sulfatado formado por la combinación de octosulfato de sucrosa y una sal de aluminio. Esta sustancia tiene propiedades protectoras locales sobre la mucosa gastroduodenal al ligarse selectivamente a las proteinas del cráter ulceroso. La unión a las proteinas se realiza a nivel luminal y en el fondo de la úlcera, formando un complejo químico que previene la digestión proteica. Además induce un

aumento en la secreción de SMT en las células D, actuando también sobre la barrera de "moco-bicarbonato", sobre la hidrofobicidad de la mucosa, sobre la función y morfología de la célula epitelial y sobre el flujo sanguíneo de la mucosa (REES et al., 1992). Tanto los antiácidos como el sucrafalto estimulan la síntesis de PGs en la mucosa del estómago. El sucralfato es más efectivo cuanto más bajo sea el pH del medio donde actúa (KONTUREK et al., 1991).

El sucralfato no se absorbe prácticamente en el tracto gastrointestinal, por lo cual carece de efectos sistemicos, siendo improbable la intoxicación por aluminio, excepto en pacientes con insuficienca renal crónica avanzada. Su único efecto adverso es la inducción al estreñimiento.

* Sales de bismuto coloidal.- La utilización de los productos con bismuto para el tratamiento de la úlcera péptica se abandonó hace más de 20 años, por sus importantes efectos adversos. Sin embargo, el desarrollo de compuestos de bismuto en forma coloidal, con escasa absorción intestinal, ha aumentado de nuevo el interés por esta sustancia.

El dicitrato tripotásico de bismuto (De-Nol) es la sal de bismuto coloidal más ampliamente estudiada en los últimos años como agente terapéutico en la úlcera péptica. Es una sal estable que actúa sobre las proteinas en medio ácido, formando un complejo proteina-bismuto sobre el cráter ulceroso que protege de la digestión acidopéptica. Como toda sal de bismuto, posee una marcada capacidad para fijar los iones cloro en el jugo

gástrico, formando un complejo de bismuto insoluble, con lo que se previene su difusión dentro de la microcirculación y sus posibles efectos tóxicos.

Además de la protección local de la digestión, inactivación de la pepsina y sales biliares, aumentan a síntesis de prostaglandinas y bicarbonato, estimula la secreción de moco, incrementa la epitelización y favorece la erradicación del *Helicobacter pylori*.

* Acexamato de Cinc.- Su efecto protector de la mucosa gástrica viene mediado por acciones sobre la secreción de moco, incremento de la síntesis de PGs y aumento de la capacidad de regeneración celular en el epitelio de superficie. Las propiedades antisecretoras ya se comentaron en un apartado anterior.

VAGOTOMIA GASTRICA PROXIMAL

1. RECUERDO HISTORICO.

La vagotomía gástrica proximal es una técnica quirúrgica empleada por muchos cirujanos digestivos, sobre todo en el tratamiento de las úlceras duodenales, por su baja mortalidad y morbilidad (JAFFE, 1977; JOFFE y BAPAT, 1979; NYHUS, 1983; BRAGHETTO et al., 1987, entre otros). Pero hasta llegar a este modelo de tratamiento quirúrgico se han producido numerosas modificaciones a lo largo de los años.

La respuesta del estómago a la sección del nervio vago fue descrita por BRODIE en 1814, notando que la mucosa del estómago vacío no presentaba secreción alguna tras la sección de dichos nervios. En 1858 BERNARD observó que, después de la sección de los nervios vagos, había una ausencia total de contracciones en el estómago al tiempo que existía un descenso de las secreciones. Pruebas de que la secreción gástrica podía estar mediada por control nervioso se obtuvieron en 1897 por PAVLOV. Trece años más tarde se probó definitivamente que la secreción ácida gástrica estaba controlada por el nervio vago.

No fue hasta 1901 que el nervio vago se seccionó por primera vez en humanos. JABOULAY en Lyon parece que fue el primero en intentarlo (HOLLANDER y MARRIE, 1979). Su operación, sin embargo, no fue una vagotomía como la conocemos hoy día; seccionó el plexo celiaco en un intento de aliviar el dolor abdominal de un enfermo con tabes dorsal. En 1919 se

intentó tratar una crisis gástrica de tabes combinando una vagotomía con un método de drenaje gástrico. El tronco anterior del nervio vago se seccionó, obsevándose, simultáneamente, un piloroespasmo y una atonía gástrica. Por este motivo todas las vagotomías iban asociadas con una gastroyeyunostomía. En 1920, se publicaron 20 vagotomías tronculares subdiafragmáticas incompletas en Suiza. La mayoría de los pacientes se encontraban bien 12 años después.

El comienzo efectivo de la vagotomía terapéutica vino con el trabajo de LATARJET y su alumno VERTHEIMER en Lyon quienes describieron la anatomía vagal con más detalle de lo que lo habían hecho los investigadores previos. LATARJET fue el primero en aplicar sistemáticamente este procedimiento para el tratamiento de pacientes con úlcera duodenal, él también reconoció un retraso del vaciamiento gástrico y más tarde añadió una gastroyeyunostomía a su vagotomía.

No obstante la vagotomía troncular no sustitiyó la resección gástrica parcial para los pacientes con úlcera duodenal. DRAGSTEDT (1943) llegó a la conclusión de que la vagotomía en humanos era el tratamiento de elección para las úlceras gastroyeyunales. Otros autores, por la misma época, obtuvieron los mismos resultados: GRIMSON (1947); MOORE (1948).

En 1952 The American Gastroenterological Association publicó un trabajo de 200 páginas donde consideraba la vagotomía únicamente útil para una úlcera gastroyeyunal siempre que una resección gástrica parcial previa

hubiera resultado ineficaz. La vagotomía con piloroplastia se consideró menos efectiva que la vagotomía con gastroenteroanastomosis.

Posteriormente la vagotomía volvió a tomar un gran auge gracias a los resultados de un trabajo realizado en Inglaterra, donde se demostró que sólamente un 3% de casi 600 pacientes con vagotomía y gastroyeyunostomía tenían nuevas úlceras. Más tarde, siguiendo las sugerencias de BIRCHER (1920), seccionaron sólamente la porción de vago destinada a inervar el estómago, respetando las ramas celiaca y hepática, vagotomía selectiva, pues pensaron que así conseguirían un descenso en la incidencia de diarreas postvagotomías. Debido a que no se usó ninguna técnica de drenaje la vagotomía selectiva se abandonó hasta 1955 en que GRIFFITH y HARKINS comenzaron a experimentar con la combinación de una vagotomía selectiva más una técnica de drenaje.

Finalmente se practicó por primera vez la vagotomía supraselectiva, es decir, la sección únicamente de las ramas dirigidas al cuerpo del estómago en perros en 1957, y asociadas a piloroplastia en pacientes humanos en 1964 por HOLLE y HART. A los dos años se comprobó que las técnicas de drenaje eran innecesarias. La vagotomía supraselactiva sin ninguna técnica asociada se usó con éxito en Inglaterra, Alemania, Suecia e Italia (SKANDALAKIS, 1986).

La vagotomía gástrica proximal sin drenaje se usa como alternativa a la vagotomía troncular o selectiva, con gastroyeyunostomía o piloroplastia,

y está considerada como el mejor método quirúrgico para el tratamiento de la úlcera doudenal.

Por tanto, los diferentes modelos de tratamiento quirúrgico de la enfermedad ulcerosa se pueden dividir en las siguientes fases:

Fase de Gastroenterostomía.- Se utilizó por primera vez para el tratamiento de un tumor estenosante de píloro por WOLFLER en 1881, y pronto se comenzó a utilizar para el tratamiento de la úlcera duodenal, para evitar una agresión mecánica y química del lecho ulceroso. En un principio fue aceptada por la simplicidad de su ejecución junto con el éxito en la curación de la úlcera aunque pronto se pudo comprobar una alta frecuencia de úlcera de boca anastomótica por lo que se fue abandonado progresivamente.

Fase de Gastrectomía.- La primera la realizó BILLROTH en 1881 para tratar un cáncer de estómago y la primera gastrectomía por una úlcera la realizó RYDIGIER un año más tarde. El restablecimiento de la continuidad digestiva puede realizarse de muy diversas formas (gastroduodenostomía o tipo Billroth I, gastroyeyunostomía u operaciones tipo Billroth II con múltiples variantes, incluyendo la gastroyeyunostomía con asa excluida en Y de Roux o Billroth III). Durante mucho años la gastrectomía subtotal distal ha sido, y aún hoy todavía lo es para algunos cirujanos, la intervención de elección en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

Fase de Vagotomía.- Buscando una menor mortalidad operatoria y un descenso de las secuelas postoperatorias. DRAGSTED propuso la vagotomía troncular como el tratamiento de la úlcera duodenal en 1943. Pero la denervación parasimpática producía estasis y con frecuencia aparecía una úlcera gástrica. Por tal motivo se llegó a la conclusión de que a la vagotomía troncular había que asociar una intervención que mejorase el vaciamiento del estómago y se le asoció gastroenterostomía y más tarde piloroplastia o antrectomía.

Para evitar secuelas de la vagotomía troncular se desarrolló la vagotomía selectiva, con denervación exclusiva del estómago, pero que también necesita intervención complementaria que garantice el vaciamiento gástrico. Esta intervención fue introducida por FRANKSSON y JACKSON en 1948 y desarrollada por HARKINS, GRIFFITH y BURGE en los años 1960.

En 1964 HOLLE introdujo la vagotomía supraselectiva que respeta la inervación antral. Este autor la acompañaba de piloroplastia, pero a partir de 1969 diversos autores (HEDENSTEDT, JOHNSTON, WILKINSON, ANDRUP, JENSEN, etc.) suprimieron la piloroplastia por no considerarla necesaria.

Esta intervención recibe otras muchas denominaciones: vagotomía de células parietales, vagotomía de células oxínticas, vagotomía selectiva proximal, vagotomía altamente selectiva, vagotomía gástrica proximal, vagotomía superselectiva o vagotomía ácido-fúndica (GARCIA-SANCHO MARTIN, 1983).

2. FISIOLOGIA DE LA VAGOTOMIA GASTRICA PROXIMAL.

La VGP inhibe la fase cefálica de la secreción gástrica al interrumpir las vías vagales, y bloquea el mecanismo de potenciación de los receptores de la célula parietal, al neutralizar funcionalmente el receptor colinérgico, lo que resulta en una adecuada reducción de la SAG.

Enumeramos a continuación los principales efectos que la VGP puede tener sobre la fisiología gástrica y extragástrica:

2.A. Gastrina.

Está ya ampliamente descrito el fenómeno de hipergastrinemia que acontece tras cualquier tipo de vagotomía, fenómeno que, por supuesto, ocurre también tras la VGP. Tanto la VGP como el tratamiento con omeprazol aumentan los niveles plasmáticos de gastrina. En el caso del omeprazol, se sabe que es debido a una disminución de la acidez de la luz del estómago. La VGP incrementa los niveles de gastrina a pesar de disminuir menos la acidez gástrica lo que sugiere que pueda ser un mecanismo adicional de la vagotomía (LIND et al., 1990; LONROTH et al, 1991). Por tanto, los mecanismos no están claros, y pueden implicarse la pérdida de la inhibición antral al disminuir considerablemente la acidez en el estómago, o la eliminación de un factor inhibidor presente en el estómago intacto de origen fúndico o antral. Se ha demostrado experimentalmente una influencia inhibitoria vagal en la secreción basal de gastrina, además el mecanismo

pilórico-oxíntico vagalmente dependiente que inhibe la secreción de gatrina estimulada por GRP, también se altera tras la VGP (SJOVALL et al., 1990).

Trabajos experimentales demuestran que el nervio vago influye en la función, proliferación y crecimiento de las células G (CAO et al., 1991).

2.B. Contenido de Histamina.

La VGP incrementa la concentración de histamina almacenada en la mucosa del cuerpo el estómago (COURILLON-MALLET et al., 1992), fenómeno que podría deberse a una menor liberación de histamina a partir de las células que la contienen, aunque podrían contribuir otros mecanismos como un incremento en la síntesis o una disminución de la inactivación de esta sustancia. Igualmente el efecto trófico de la hipergastrinemia sobre las células ECL, sería otra posibilidad a tener en cuenta, ya que un aumento de los depósitos de histamina se traduciría en un incremento de las mismas, no obstante, a pesar de que la vagotomía incrementa los niveles de histamina en la mucosa oxíntica, la pentagastrina pierde su capacidad de estimular la síntesis de esta amina (LONROTH et al., 1991). En cualquier caso, el principal mecanismo se relacionaría con una menor liberación inducida por control vagal (TROIDL et al., 1978; MAN et al., 1981).

Otros autores consideran que la vagotomía selectiva no modifica la secreción gástrica de histamina, utilizando como animal de experimentación el perro, además, la respuesta secretora gástrica ante dosis máximas de histamina se encuentra disminuida (GUBKIN et al., 1992).

2.C. Secreción de Bicarbonato.

Las fibras vagales colinérgicas estimulan la secreción de bicarbonato del estómago, especialmente en el antro. La gastrina induce una disminución en la secreción de bicarbanato y un aumento en la producción de ácido. Sin embargo, tras VGP, la infusión de gastrina logra aumentar la producción de bicarbonato poniendo de manifiesto que el control que la hormona ejerce sobre esta secreción está mediado por la inervación vagal. Tras VGP, las fibras inhibidoras vagales son seccionadas y la secreción de bicarbonato aumenta (SCHIRMER, 1989).

En la primera porción del duodeno, ramas hepatoduodenales del nervio vago parecen inhibir la secreción de bicarbonato de tal manera que, la VT incrementa la secreción de bicarbonato, mientrs que la VGP no la hace (YOSHIDA y MATSUO, 1992).

2.D. Función de las células parietales.

La VGP inhibe parcialmente la secreción ácida del estómago e induce una disminución en el BAO y MAO. La posibilidad de que estas acciones se deban a una alteración cuantitativa o cualitativa de la masa de células parietales debe tenerse en cuenta.

Se ha comprobado que aunque el sistema de receptores y de segundos mensajeros (calcio) relacionados con la estimulación colinérgica permanece intacto (aunque no es activado), la respuesta a la estimulación por his-

tamina representada por el complejo del AMPc, se altera notablemente. este fenómeno implicaría una dependencia del complejo AMPc respecto al sistema colinérgico, es decir, el sistema del AMPc depende funcionalmente del vago. Todo ello no haría más que abundar en el concepto de interrelación intracelular entre las diferentes vías de estimulación de la célula parietal (ZDON et al., 1989).

En el mecanismo anterior podría verse implicada la somatostatina, que como ya sabemos podría actuar a nivel de la subunidad inhibidora de la adenilciclasa, y que se encuentra ligeramente elevada tras vagotomía en algunos estudios (ZDON et al., 1989), además está demostrada la existencia de una hiperplasia de células D tras vagotomía troncular (SHIMODA et al., 1992).

La VGP induce una disminución de la actividad H^+/K^+ ATPasa en las células parietales, sin embargo, se ha comprobado una gradual recuperación de la actividad de este enzima con el transcurso del tiempo (LEIBUR et al., 1992).

WU et al., 1991 demuestran un incremento en el número de células parietales tras vagotomía, en un periodo entre las 4 y las 12 semanas después de la intervención. Refieren también una regeneración parcial de fibras nerviosas vagales que demuestran en el mismo estudio. Sin embargo, las células parietales presentan una actividad fisiológica inferior.

2.E. Secreción biliar y pancreática.

Tras la alimentación existe una secreción pancreática exocrina que presenta dos fases; una primera que aparece entre las 0 y 4 horas siguientes a la ingesta y una segunda que aparece enre las 8 y 12 horas. El nervio vago no ejerce ningún papel en la génesis de esta segunda fase hipersecretora (HUERTAS et al., 1992)

La vagotomía troncular causa unas importantes alteraciones en la liberación de insulina, colecistoquinina, secretina, glucagón y polipéptido pancreático, sin embargo, tras VGP la fisiología de todas estas hormonas permanece intacta en la mayor parte de los casos, lo que se traduce en una producción normal de secreción pancreática y biliar.

Tras la ingesta de un paciente sometido a VGP, la concentración de enzimas pancreáticas es normal y no disminuye como en el caso de la vagotomía troncular. Esta situación asociada al hecho de un vaciamiento gástrico normal que no diluya esta secreción, trae aparejada una menor incidencia de diarrea.

Del mismo modo, la VGP no altera la secreción de bilis ni provoca una distensión de la vesícula biliar como ocurre tras la vagotomía troncular. Incluso si se añade una colecistectomía a la VGP en el caso de litiasis biliar, el riesgo de posibles complicaciones como sería la aparición de diarrea, no se ve incrementada (SCHEIN, 1989). A diferencia de lo que ocurre tras realizar una gastrectomía (aumento del tamaño de la vesícula,

descenso de su contractilidad e incremento de la bilis residual), la VGP apenas posee efecto sobre la vesícula biliar (AO, 1990).

2.F. Contractilidad gástrica.

La VGP denerva sólo la masa parietal secretante y no requiere procedimiento de drenaje asociado. Dado que la bomba antropilórica permanece intacta e inervada, la incidencia de secuelas postvagotomía son mínimas. Sin embargo, hay que reconocer que las características normales del marcapaso de la actividad muscular del estómago resultan alterados tras la vagotomía, y aparecen otros marcapasos ectópicos que, en lugares diferentes, generan potenciales de frecuencia distinta de la del marcapaso netural. El resultado final es una actividad peristáltica incoordinada que se traduce en el retraso del vaciamiento gástrico para los sólidos (URBAIN et al., 1990; ARENDS y NAHRWOLD, 1992). El tiempo necesario para la recuperación de la función contráctil (motora-evacuadora) tras la intervención quirúrgica que preserva estómago es menor que aquella en la que se elimina un fragmento gástrico (resección). Con la finalidad de acortar el periodo de adaptación de los órganos tras la intervención quirúrgica, se hay autores que proponen diferentes medidas que incluyen: electroestimulación percutánea, dieta, terapia farmacológica (KHOROMSKII et al., 1990).

La realización de una VGP sóla o añadida de piloroplastia en el caso de estenosis pilórica, no aumenta el riesgo de reflujo duodenogástrico biliar al estómago (ERIKSON et al., 1990; EMAS y ERIKSSON, 1992).

2.G. Alteraciones en la vascularización.

La VGP produce una banda avascular de unos 2-4 cm de ancho a lo largo de la curvatura menor del estómago. Esta inevitable isquemia que se produce al ir denervando esta región, ya que se ligan los paquetes vasculonerviosos que cruzan hacia el estómago, puede constituirse en factor relacionado con la recidiva ulcerosa como comentaremos más adelante. Esta situación ha llevado a algunos autores a desarrollar y aconsejar el empleo de técnicas alternativas a la VGP, como la seromiotomía anterior o el uso de láser con CO_2 para realizar la VGP (AGOSSOU-VOYEME et al., 1990; KADOTA et al., 1990), técnicas que, al menos experimentalmente, son fáciles y útiles, más rápidas, reducen el PAO tras estímulo con insulina y también disminuyen la sensibilidad celular a la estimulación con pentagastrina, además de preservar la vascularización de la curvatura menor y producir mínima contaminación (MULHOLLAND y DEBAS, 1989).

3. MORBIMORTALIDAD Y RECURRENCIA DE LA VGP.

La intervención requiere la sección de las ramas vagales dirigidas al fundus y al cuerpo del estómago, respetando las ramas destinadas al antro, de esta forma se logra reducir la capacidad de secreción ácida (hiperacidez), mientras que se preserva la capacidad de vaciamiento del contenido gástrico, y se evita la aparición de los síntomas tradicionalmente asociados a otras técnicas, como el síndrome postgastrectomía (dumping), la diarrea, pérdida de peso, etc.

La mortalidad de esta intervención es muy baja (0.2%) (MORENO GONZALEZ et al., 1983; EMAS et al., 1992; DONAHUE et al., 1993) y la morbilidad también ha disminuido mucho en comparación con otras técnicas quirúrgicas encaminadas al tratamiento de la úlcera péptica siendo, las principales causas de morbilidad: diarrea (3'8%-4.2%), dumping (1.5%-5'4%), estasis gástrico (1'4%-8.2%), Síndrome ulceroide (4.2%) consistente en la aparición de síntomas muy semejantes a los que padecía anteriormente a la intervención sin que se haya obtenido evidencia, ni radiológica ni endoscópica, de una recurrencia ulcerosa, pirosis (6.8%), disfagia (2.5%), la flatulencia es para algunos autores la complicación más común a largo plazo (8'8%) (MORENO GONZALEZ et al., 1983; MACINTYRE y MILLAR, 1991). El riesgo de padecer cáncer es significativo a partir de los 20 años después de la intervención por lo que CAYGILL et al. (1987) afirma la producción, en estómagos operados, de elementos carcinógenos circulantes con un periodo de latencia de 20 años. Otros autores señalan que la mayor susceptibilidad a la malignización acontece tras realizar vagotomía selectiva, mientras que tas VGP o antrectomía es similar a los grupos control (YAMAFUJI et al., 1991).

La recidiva ulcerosa constituye el principal problema de la VGP. A pesar del atractivo planteamiento fisiológico que presenta esta técnica para tratar la úlcera gastroduodenal, la VGP ha topado de frente con el importante problema que supone la enorme proporción de recidivas ulcerosas duodenales que aparecen conforme va pasando el tiempo, y que oscila desde un 1% hasta un inaceptable 40% (ver tabla adjunta de frecuencias de recidivas ulcerosas).

Johnston	(1975)	1'3%	Lunde et al.	(1983)	11'4%
Hedentsted y Lundquist	(1978)	1'2%	Liavag y Roland	(1982)	12'0%
Hallenbeck et al.	(1976)	2'0%	Penston et al.	(1992)	12'0%
Narbona et al.	(1979)	2'0%	Koffman et al.	(1978)	12'0%
Holle et al.	(1980)	2'7%	Sprakel et al.	(1991)	12'2%
Donahue et al.	(1993)	2'9%	Adami et al.	(1980)	12'7%
De Miguel	(1977)	4'3%	Kennedy	(1984)	13'0%
Goligher	(1978)	4'3%	Adami et al.	(1984)	13'7%
Hedentstedt et al.	(1975)	4'7%	Enskog et al.	(1986)	13'8%
Jordan et al.	(1979)	4'8%	Muhe et al.	(1982)	14'0%
García-Barón et al.	(1986)	5'0%	Johnston et al.	(1990)	15'0%
Dunn et al.	(1981)	5'0%	Storey et al.	(1981)	16'0%
Koruth et al.	(1990)	5'0%	Paimela et al.	(1987)	16'0%
López-Cantarero	(1989)	5'3%	Holstein et al.	(1987)	18'0%
Makey et al.	(1979)	5'4%	Macinyte y Millar	(1991)	18'5%
Leibur et al.	(1990)	5'5%	Nilsell	(1979)	19'0%
Martínez Ramos	(1988)	5'8%	Donahue	(1983)	20'4%
Machado et al.	(1981)	6'0%	Koffman et al.	(1983)	21'0%
Jensen y Andrup	(1978)	8'0%	Meisner et al.	(1988)	23'0%
De Miguel	(1982)	9'0%	Enas y Eriksson	(1992)	23'0%
Herrington	(1986)	9'2%	Teichmann et al.	(1985)	26'0%
Blacket y Jonhston	(1981)	10'7%	Madsen y Kronborg	(1980)	26'0%
Andersen et al.	(1982)	11'0%	Hoffman et al.	(1987)	30'0%
Byrne et al.	(1988)	11'2%	Bussman et al.	(1982)	40'0%

(TORRES, 1989; MACINTYRE et al., 1990)