

La mayoría de los autores consideran a la VGP, realizada con las indicaciones oportunas, como el tratamiento de elección de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal (GARCIA BARON *et al.*, 1986; GARCIA-SANCHO, 1985; MARTINEZ RAMOS *et al.*, 1988; NARBONA *et al.*, 1989; LOPEZ-CANTARERO *et al.*, 1989; MACINTYRE *et al.*, 1990; KORUTH *et al.*, 1990; MACINTYRE y MILLAR, 1991; JOHNSTON *et al.*, 1991; SPRAKEL *et al.*, 1991, entre otros).

En los casos de recidiva ulcerosa tras cirugía gástrica (gastrectomía o VGP) la respuesta al tratamiento médico es satisfactoria, y parece que responden antes y mejor al empleo de bloqueantes de la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> que a los anti H<sub>2</sub> (SUGIYAMA y KATAMURA, 1992).

### 3.A. Factores relacionados con la recidiva ulcerosa tras VGP.

El porqué del fallo de la VGP no está claro. Para que las úlceras cicatricen y mantengan su cicatrización la secreción de ácido se debe reducir a unos niveles aceptablemente bajos, junto con un vaciamiento gástrico normal o próximo a la normalidad, sin embargo, estos niveles no se han determinado exactamente. El aforismo "no ácido-no úlcera", se mantiene hoy tan cierto como cuando fue enunciado hace 70 años (TAYLOR, 1987), sin embargo, la aclorhidria se logra raramente mediante la vagotomía, y si se lograra en todos los casos, podría convertirse en un preocupante efecto adverso (HUNT, 1988). Quizás el aforismo "no vago-no úlcera" sería más conveniente que el anterior, y podría resultar tan adecuado.

3.A.1. Técnica incorrecta.

Hoy en día se acepta que la causa más frecuente de recidiva ulcerosa tras vagotomía supraselectiva es una mala técnica operatoria que implica la realización de una vagotomía adecuada pero no completa, es decir, que ha quedado inervación residual de un pequeño grupo de células parietales. La posibilidad de dejar ramas residuales sin seccionar, se incrementa con la existencia de variaciones anatómicas en la distribución del nervio vago en el estómago y, la experiencia del cirujano juega un papel fundamental en la prevención de este hecho.

La tasa de recidiva ulcerosa es mayor, además de ser más precoz, en los primeros años de seguimiento si la úlcera es de localización pilórica o prepilórica que si es de localización duodenal aunque a partir del séptimo año de seguimiento las tasas se igualan. Edad, sexo, grupo sanguíneo y nivel preoperatorio de secreción ácida no influyen en la recurrencia ulcerosa (GRAFFNER *et al.*, 1985; TAYLOR, 1987).

Tras el estudio de 50 pacientes que se habían intervenido de diversos tipos de vagotomías se encontraron cuatro zonas con mayor riesgo de dejar inervación residual (JOHNSON y BAXTER, 1977). (FIGURA 12). Estas son:

Area A.- Zona residual secretante con una forma parecida a una cuña cuya base se presenta en la curvatura mayor. Generalmente es debida a la no sección de las ramas terminales.

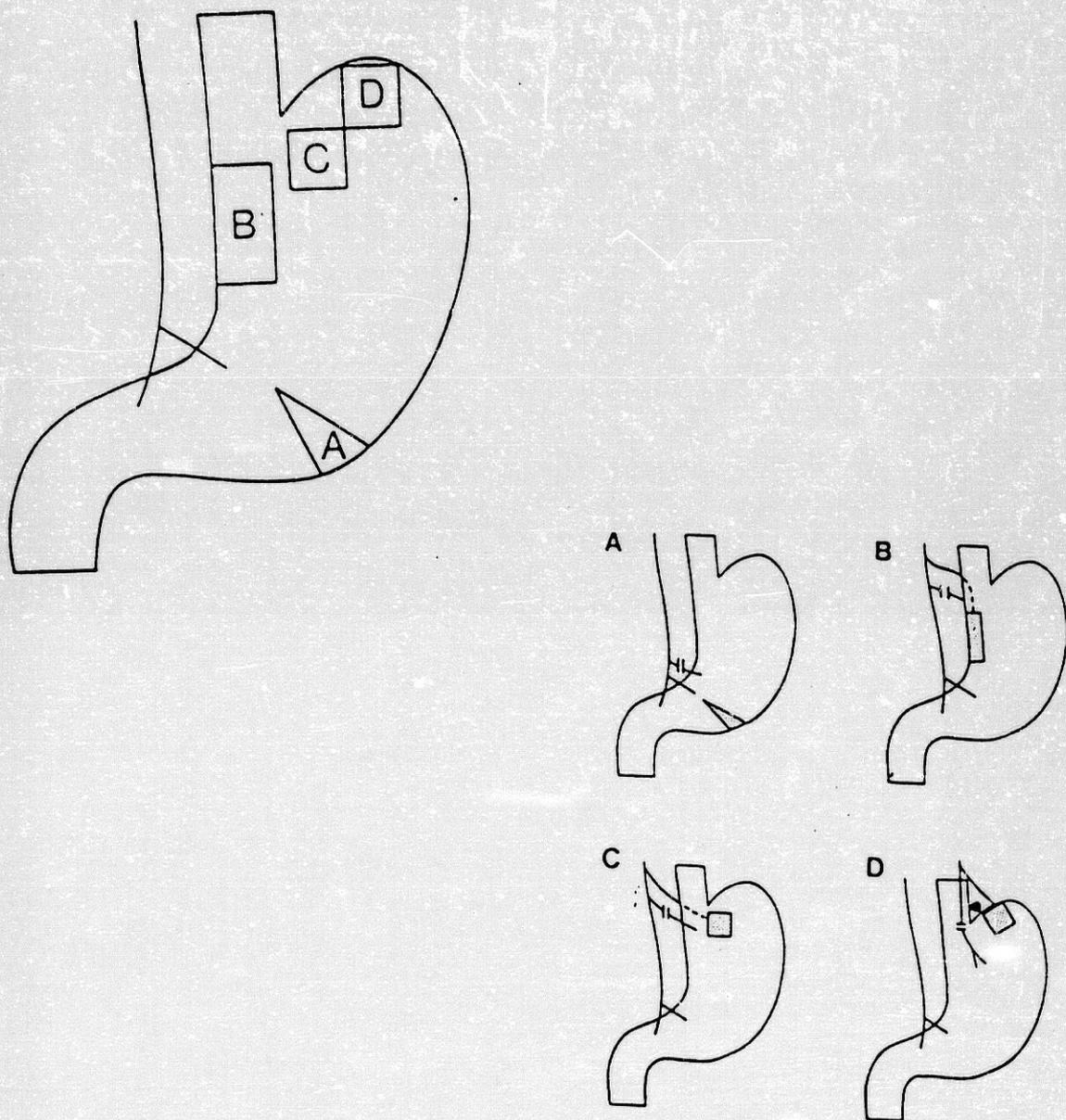
Area B.- Zona con una morfología semejante a una cinta delgada que se extiende hacia abajo en la curvatura menor. Parece que se debe a la no sección de una fina rama íntimamente unida a la porción posterior de la curvatura menor y que parece ser más frecuentes cuando existen adherencias anormales entre el estómago y el páncreas.

Area C.- Zona presente en la parte posterior del ángulo de His. Se debe a una fibra posterior que pasa oblicuamente por detrás de la porción más baja del esófago, una fibra que GRASSI (1974) refiere como "nervio criminal".

Area D.- Zona situada en la cúpula gástrica y debida a la existencia de una rama que cruza el ángulo de His desde el esófago a la parte externa del fundus.

Se le ha prestado gran importancia a los límites exactos de sección de las fibras vagales destinadas al fundus y al cuerpo, es decir, definir correctamente el límite entre antro y cuerpo. Si se realiza una denervación excesiva se puede dificultar el mecanismo de vaciamiento gástrico, pero si es insuficiente, una porción distal de la zona encargada de la secreción ácida permanecería inervada.

Para algunos autores es importante el definir correctamente el límite distal a la hora de la realización de la vagotomía supraselectiva considerando que el mejor método para definir este límite es basarse en referencias anatómicas, antes que utilizar test de pH o Rojo Congo) (que



(Johnston y Baxter, 1977)

Fig. 12. Esquema de las áreas de inervación residual y de las ramas nerviosas responsables.

vira a color negro cuando el pH es menor o igual a 3, como ocurre en la zona secretoria), pues es más preciso y de más fácil realización, tras haberse comparado los resultados de los tres métodos con estudio microscópico de localización exacta del límite entre antro y cuerpo (JOHNSON y BAXTER, 1977; BONE *et al.*, 1978; MARTINEZ RAMOS *et al.*, 1983)

En este sentido se ha demostrado que, utilizando este método, un porcentaje de pacientes continúa con mucosa que contiene células parietales inervadas, pero que no posee significación clínica pues no se aprecian diferencias significativas en la secreción ácida postoperatoria entre el grupo que se basa en referencias anatómicas y el que utiliza un electrodo medidor del pH (AHONEN *et al.*, 1979). A pesar de los resultados anteriormente expuestos, otros autores han encontrado, tras la realización de estudios microscópicos intraoperatorios, que el 92.5% de los sujetos estudiados tenían células parietales en la región inervada por la rama proximal de la "pata de ganso" del nervio de Latarjet, en relación a la rama media el 35% tenían células parietales, por lo que concluyen su trabajo afirmando que la rama proximal de la "pata de ganso" debe seccionarse siempre durante la intervención (BRAGHETTO *et al.*, 1987). Respecto al límite preciso entre el cuerpo y el antro se sabe que es posible ampliar 2 cm. la disección distalmente a dicho límite sin que se produzcan cambios significativos en la secreción ácida, motilidad gástrica o niveles de gastrina (BONE *et al.*, 1978); pues se sabe que existe un incremento en los niveles de gastrina cuando se seccionan las ramas vagales dirigidas al antro (BONE *et al.*, 1978; AHONEN *et al.*, 1979; HAKANSON *et al.*, 1983) como si el nervio vago ejerciera un efecto inhibitorio sobre la secreción de gastrina

Pero la aceptación general es que es mucho más importante el definir el extremo craneal, es decir, cuales son las primeras ramas vagales que se deben seccionar para que tenga éxito la intervención (FAIN, 1990), y se ha comprobado que se deben diseccionar los 5 a 7 cm. distales del esófago (JAFPE, 1979; MORENO GONZALEZ *et al.*, 1983)

Junto a las ramas anteriormente señaladas, es necesario también seccionar una rama asociada a los vasos gastroepiploicos en la curvatura mayor del estómago para que la VGP pueda ser considerada completa (NARBONA *et al.*, 1990), aunque hay autores que no consideran importante la sección de dichas ramas (MARTINEZ RAMOS *et al.*, 1983; BRAGHETTO *et al.*, 1988), en términos generales, la división de los nervios gastroepiploicos, conocida como maniobra de Rosati, no induce modificaciones en los test clínicos secretores, morfológicos ni hormonales, sin embargo es más efectiva para reducir la acidez gástrica basal (D'ALBUQUERQUE *et al.*, 1991).

### 3.A.2. Alteración de los niveles de gastrina.

La vagotomía causa profundos cambios en la función endocrina gástrica además de sobre la secreción ácida. Se ha podido comprobar como la VGP provoca a aparición de una hipergastrinemia basal y estimulada. Los mecanismos responsables de este fenómeno no son bien conocidos todavía, sólo se apuntan varios factores como elementos implicados en este fenómeno.

El primero se refiere a la pérdida de la acidez antral, la cual es un potente inhibidor de la liberación de gastrina. La disminución de la secreción de ácido tras VGP, causaría una pérdida del mecanismo de retroalimentación negativa y se elevarían los niveles de gastrina (BLAIR *et al.*, 1986). Otra posible explicación sería la existencia de un aumento en la proporción de células G productoras de gastrina. Esta hipótesis coincide con la observación de que las células gástricas constituyen una población dinámica, capaz de alterarse en número y actividad ante una serie de estímulos (ARNOLD *et al.*, 1982; MULHOLLAND *et al.*, 1985; CAO *et al.*, 1991); la inhibición de la secreción ácida gástrica con omeprazol se asocia con un incremento del número e intensidad de tinción de las células inmuno-activas a la gastrina, el empleo de ranitidina también se asocia a un incremento de la concentración de gastrina (ALLEN *et al.*, 1986). Un tercer mecanismo podría ser la pérdida de un reflejo o sustancia inhibidora tras realizar la VGP. En condiciones normales el vago podría actuar, de forma directa o mediante intermediarios, inhibiendo la liberación de gastrina. De esta forma, tras la VGP, se seccionarían las fibras vagales más proximales encargadas de ejercer este control negativo, lo que induciría la hipergastrinemia (FELDMAN *et al.*, 1979; DEBAS, 1983; HOLLINSHEAD *et al.*, 1985).

De todas formas, la hipergastrinemia aparece casi inmediatamente tras la VGP, mientras que la recidiva, por lo general, no se va a producir hasta bastante tiempo después. Por otro lado, aunque las células parietales de los pacientes vagotomizados están expuestas a altas concentraciones de gastrina sérica, secretan mucho menos ácido, lo que podría deberse a una

disminución en la liberación de histamina o acetilcolina provocada por la VGP, las cuales no ocuparían sus receptores en la célula parietal, haciendo que esta sea menos sensible a la gastrina (BLAIR *et al.*, 1986). Si esto fuese así, tal vez en un momento determinado la célula parietal podría volverse de nuevo sensible o hipersensible a la gastrina, quizás por la llegada de acetilcolina o histamina liberadas por fibras vagales regeneradas. Probablemente la hipergastrinemia actúe sumando sus efectos con los de otros factores, de manera que en un determinado momento se produzca la recidiva (GALLARDO ORTEGA, 1991).

### 3.A.3. Regeneración nerviosa vagal.

La regeneración nerviosa vagal a partir de los plexos mucosos antrales y esofágicos es teóricamente posible. El hecho de que el quimismo se modifique y, concretamente, en algunos casos el test de la insulina, que había sido negativo en las primeras fases del postoperatorio, se haga positivo con posterioridad (JOHNSTON *et al.*, 1973), apunta hacia la posibilidad de que con el tiempo la masa de células parietales adquiere gradualmente algún grado de reinervación vagal.

JOFFE *et al.* (1982 y 1983) han demostrado la reinervación de la mucosa gástrica tras VGP en diversos animales de experimentación, muestran en la rata cambios neuropatológicos de la degeneración y regeneración nerviosas, y de la reinervación funcional de la mucosa gástrica, intentando correlacionar estos cambios morfológicos con la secreción gástrica. Sin embargo, sus resultados no son concluyentes, pues la conversión del test

de insulina puede ser explicado por mecanismos tales como una neuroapraxia o un aumento de la sensibilidad de las células parietales ante estímulos humorales como la gastrina, incluso a un aumento de los niveles de gastrina circulante.

Por su parte, CUESTA VALENTIN et al. (1987) demuestran en el perro que tras una VGP correctamente realizada, existe una gradual recuperación de la secreción ácida gástrica puesta de manifiesto mediante el test de la insulina. Esta recuperación se corresponde con la regeneración de las ramas vagales de la serosa gástrica. Encuentran también fibras nerviosas que cruzan desde los nervios de Latarjet hacia la curvatura menor, y que incluso llegan a contactar a nivel microscópico con los plexos gástricos intramurales. Sin embargo, no pueden demostrar que la recuperación de la funcionalidad de los axones esté directamente unida con el incremento de la función secretora gástrica.

WU et al. (1991) demuestran también regeneración parcial de ramas nerviosas en el gato, 16 semanas después de practicarles seromiotomía de la curvadura menor.

Por nuestra parte, recientes estudios en ratas Wistar, han podido demostrar la existencia de regeneración vagal, puesta de manifiesto por la recuperación de la actividad acetilcolinesterasa, enzima localizado en las terminaciones vagales y necesario para la síntesis de acetilcolina, y por la recuperación funcional paralela que se produjo demostrada por una mayor producción de ácido, tras estimulación eléctrica de los troncos vagales a

nivel cervical. Por consiguiente, concluimos que la regeneración vagal y posterior reinervación de la masa de células parietales es posible, y se traduce en una recuperación de los niveles de secreción ácida hasta los valores preoperatorios (TORRES, 1989; GAITAN, 1989, GALLARDO, 1989; OLEA, 1989).

De cualquier forma, como el gradual incremento de la producción de ácido gástrico, que se pone de manifiesto durante los primeros cinco años de seguimiento, no continúa durante la parte más tardía y posterior del periodo de estudio (HOLSTEIN *et al.*, 1987), si la reinervación del estómago es el mecanismo por el cual se incrementa la secreción de ácido tras VGP, estas recidivas tendrían lugar durante los primeros años tras la cirugía. Sin embargo, ocurren nuevas recidivas en la fase posterior a los cinco años de seguimiento, lo cual apoya la hipótesis de que la gradual recuperación de la producción ácida en el estómago, es un factor de menor importancia en la aparición de las recidivas. Quizás sea más importante una reducción de la capacidad de la mucosa para resistir a la ulceración, en este sentido, se han demostrado cambios cualitativos en la producción de moco gástrico que implica un defecto funcional de la barrera mucosa (LEIBUR *et al.*, 1990).

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

Algunos autores apuntan este mecanismo como causa para explicar las modificaciones del quimismo (BUTTERFIEL *et al.*, 1982; GARCIA-BARON *et al.*, 1986).

La gastrina es capaz de controlar los niveles de sus propios receptores sobre la célula parietal, de forma que ante un aumento en la concentración de gastrina, el número de receptores aumenta paralelamente (JONHSTON, 1983). Si esta elevación en el número de receptores se traduce o no en una mayor sensibilidad de la célula parietal no está claro. Hay que tener en cuenta el factor de potenciación que los tres secretagogos ejercen entre sí, de forma que al eliminarse uno de ellos, la capacidad de los otros dos para estimular a la célula parietal disminuye considerablemente (BLAIR *et al.*, 1986)

#### 3.A.5. Alteraciones vasculares.

La isquemia transitoria que sufre la célula parietal al realizar la VGP, debido a la desvascularización de la curvatura menor, podría provocar una insensibilidad transitoria de la misma que desaparecería al compensarse la isquemia producida (JOFFE *et al.*, 1979).

Existen estudios que demuestran la existencia de arteriolas de la mucosa gástrica que pueden comportarse funcionalmente como ramas terminales (PIASECKI *et al.*, 1989). La sección de algunas de estas ramas podría provocar una isquemia más o menos transitoria que alteraría la microcirculación en la curvatura menor, fenómeno ya comprobado por otro lado (AHN *et al.*, 1986).

La disminución en la microcirculación de la mucosa gástrica, particularmente un descenso en el flujo sanguíneo y un descenso en la satu-

ración de oxígeno, produce cambios que son ulcerígenos en presencia de secreción ácida (SATO et al., 1986).

Los cambios en el flujo sanguíneo pueden explicar la aparición de algunas alteraciones digestivas como las diarreas postvagotomía (MARTINEZ RAMOS et al., 1978), y son, indiscutiblemente, la causa de una situación poco frecuente pero muy grave en relación a la VGP: la necrosis de la curvatura menor (ACKERMAN et al., 1990).

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

Algunos estudios sugieren que la vagotomía induce un cambio en el tipo de receptores de las células parietales. De momento estos cambios están confinados a los receptores colinérgicos. Si esto es así, tal vez la sensibilidad de la célula parietal se ve modificada para responder ante diversos estímulos (HIRSCHOWITZ et al., 1976).

Tras vagotomía, la estimulación de los receptores muscarínicos y los que emplean el  $Ca^{++}$  como segundo mensajero no se alteran, sin embargo, si se afecta la capacidad de las células parietales para utilizar el AMPc (ZDON et al., 1989).

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

LANAS et al. (1987), concluyen en un estudio que una adecuada inervación vagal es necesaria para el correcto funcionamiento del mecanismo

inhibidor de la secreción gástrica. De esta forma, para que la inhibición fisiológica tras acidificación duodenal sea correcta, se necesita la contribución de ambos factores, nervioso y humoral.

Con objeto de evitar la alta tasa de recidivas, y dado que se considera una incorrecta técnica operatoria como la principal causa de recidivas tras VGP, se ha propuesto el empleo de diferentes test que determinen la posible existencia de ramas nerviosas residuales, y que serán objeto de un estudio en el siguiente apartado; así mismo, se han propuesto técnicas quirúrgicas alternativas con la misma finalidad. La seromiotomía anterior del cuerpo y fundus del estómago junto con una VT posterior excluye la movilización del esófago y permite preservar el aparato ligamentoso de la unión gastroesofágica (PETROV *et al.*, 1990); parece ser más efectiva para evitar la regeneración de fibras preganglionares eferentes vagales (SIRIVARDENA y GUNN, 1988; YOSHIDA, 1990).

Otras técnicas incluyen la realización de una vagotomía intramural, que es una técnica fácil y útil, más rápida, reduce el P.A.O. tras estimulación con insulina, y también disminuye la sensibilidad celular a la estimulación con pentagastrina. Preserva la vascularización de la curvatura menor y produce mínima contaminación (MULHOLLAND y DEBAS, 1989).

Se han desarrollado dos modelos experimentales para sustituir a la VGP:

- Quimioneurolisis gastroscópica
- Fotoneurolisis laparoscópica

La primera de ellas se realiza con cloruro de cobalto al 0'75% o con cloruro de benzalconio al 0'1%, que son agentes quimioneurolíticos selectivos para los nervios espláncnicos y periféricos. Se realiza con una inyección transmucosa por gastroscopia, el cloruro de cobalto produce nódulos granulomatosos en la submucosa; el benzalconio tiene menor toxicidad sistémica y ningún efecto carcinógeno en comparación con el cloruro de cobalto además, no induce retraso en el vaciamiento del estómago. Esta técnica se realiza con control usando el Rojo Congo, y tiene la ventaja de que se puede repetir la endoscopia y el test de Rojo Congo para comprobar la existencia de alguna zana residual inervada y reinyectar estas sustancias. Histológicamente se ha demostrado una lesión efectiva del nervio motor del vago. La fotoneurolisis con láser produce una necrosis de todo el grosor de la pared del estómago, y la delimitación de la zona que se va a someter a esta técnica se realiza anatómicamente (SCHNEIDER *et al.*, 1992).

Otros autores apuntan modificaciones a la VGP para evitar la recidiva, y se describe la "resección de células paritales" como una intervención recomendable para el tratamiento de la úlcera duodenal complicada con perforación o hemorragia, cuando la resección distal es un riesgo considerable (NOISEEV y BELIKOV, 1990); también se aconseja la realización de una mucosectomía circular en el límite entre el cuerpo y el antro, con lo que se evita la influencia de la gastrina antral sobre zonas productoras de ácido (se eliminan células G, células parietales y vasos sanguíneos) (SABNKO *et al.*, 1990).

Recientemente se ha demostrado que utilizando la técnica habitual de la VGP quedan fibras vagales sin seccionar, por lo que se propone la realización de una "VGP ampliada" (DONAHUE *et al.*, 1993).

#### 4. TESTS MEDIDORES DE LA VAGOTOMIA.

Sin lugar a dudas la experiencia del cirujano es fundamental para evitar una alta tasa de recidivas tras vagotomía, pues esta le concede un mayor y más exacto conocimiento de la distribución anatómica del nervio vago con lo que es menos probable dejar finas fibras sin seccionar, al tiempo que se establecen los límites de sección nerviosa con mucha mayor precisión. Sin embargo, cirujanos pocos experimentados deberían ayudarse de tests intraoperatorios que le ayuden en la realización de una vagotomía completa.

##### 4.A. TEST DE BURGE Y VANE.

Descrito por BURGE (1958) y perfeccionado por él mismo (1964) se realiza con electroestimulador (que combina un elemento electrónico con uno manométrico) y consiste en: inmediatamente después de que la vagotomía se ha realizado se introduce un catéter con un balón dilatante en el estómago de tal manera que el balón descanse a nivel del esófago terminal y el cardias. El balón se dilata hasta una presión de 150 mm. de Hg., de este modo se distiende ampliamente el esófago, y se aplican alrededor del cardias unos forceps especiales con unos anillos terminales que contienen los electrodos. En este momento el estómago es clampado a nivel del píloro

en el caso de una vagotomía selectiva, o en la unión entre cuerpo y antro en el caso de una vagotomía supraselectiva. Se introduce aire en el estómago y el catéter es conectado al manómetro. Si la vagotomía es incompleta, la estimulación de los electrodos produce una respuesta motora, que se manifiesta por un incremento de la presión manométrica, si la sección ha sido completa no se obtiene ninguna respuesta.

#### 4.B. TEST DE COMIDA FICTICIA, "SHAM FEEDING".

En la actualidad representa el procedimiento más inocuo y de elección para valorar la eficacia de una vagotomía. Se basa en el hecho de que, en condiciones normales, la olfacción, visión, masticación y salivación de una comida, sin deglución de la misma, activa la secreción de ácido dependiente exclusivamente de la fase vagal. Sin embargo, también tiene este test sus detractores al comprobar que no aporta más información que el test pre y postoperatorio de estimulación con pentagastrina, por lo que podría ser abandonado (GILLY *et al.*, 1989).

La técnica de la prueba es la siguiente:

1. Se determinan los valores basales de ácido (BAO).
2. Se administran 180 g. de ternera asada durante 20 a 30 minutos, con ingestión de agua a voluntad, y se determina así el SAO (Sham feeding - Stimulated Acid Output), o producción de ácido estimulada por la comida ficticia.

3. La valoración de los resultados se basa en calcular la relación entre el pico de secreción ácida (PAO), y el pico de secreción conseguido por medio de la comida ficticia (SAO), es decir, en obtener la proporción PAO/SAO. Si la vagotomía ha sido realizada correctamente (vagotomía completa), es de esperar que la relación PAO/SAO sea más alta que en el supuesto de que la vagotomía sea incompleta, en cuyo caso los valores del SAO serán más elevados (OLBE, 1983; GARCIA-PUGES, 1986; LOPEZ ZABORRAS y MONTORO HUGUET; 1986). En líneas generales, se considera que un cociente SAO/PAO > 0'10 es indicativo de vagotomía ineficaz.

Además de las modificaciones antes mencionadas, este test induce un incremento precoz de PP y otro más tardío de gastrina, sin embargo, tras realizar la VGP continúa produciéndose un incremento de la gastrina, mientras que el PP se mantiene marcadamente inhibido (SZAFRAN *et al.*, 1990). Hay autores que creen que la CCQ endógena está involucrada en la respuesta motora antral, de la gastrina y del PP al test de la comida ficticia (KATSCHINSKI *et al.*, 1992).

#### 4.C. TEST DE GRASSI.

Descrito por GRASSI en 1971 este test es fácil de realizar y es inocuo para el paciente. Su positividad o negatividad se basa en la respuesta secretoria observada durante la intervención por el método de medida del pH con un electrodo de cristal o por un método colométrico usando como indicador una solución saturada de Rojo Congo, que se torna en color negro en presencia de un pH menor de 3.5. La técnica colorométrica de Rojo Congo

está basada en el trabajo de BERNARD (1859) y BRECKMANN y DELOYERS (1929). Se usó clínicamente por primera vez por LERNER en 1942. Este test de Grassi tiene la ventaja de que puede localizar la zona no seccionada en función de la zona que muestra un pH bajo (GRASSI, 1971; GRASSI y ORECCHIA, 1974; SHOREY *et al.*, 1977).

La anestesia posee un efecto inhibitor sobre la secreción ácida gástrica, por lo que el test de Rojo Congo se debe realizar en un estado de baja sedación para que tenga una mayor fiabilidad.

Existe la posibilidad de que el test de la comida ficticia sea positivo con un test Rojo Congo negativo (THIRLBY *et al.*, 1992). Se ha realizado una comparación prospectiva entre el test de Rojo Congo y el de la comida ficticia habiéndose comprobado la posibilidad de que el test de la comida ficticia sea positivo con un Rojo Congo negativo, sin embargo es más improbable la situación inversa; de todas formas se deben realizar ambos tests, pues por sí solos pueden aportar información clínica imperfecta.

#### 4.D. TEST DE HOLLANDER.

Este test, descrito inicialmente por HOLLANDER (1946), se ha aceptado como el método más fiable para la determinación postoperatoria de una sección vagal completa. El test se basa en el hecho de que la hipoglucemia inducida por la insulina provoca, de forma regular, una secreción ácida del estómago cuando la inervación vagal gástrica se encuentra intacta. Por este motivo, una comparación de la respuesta ácida gástrica a la insulina, antes

y después de una vagotomía, proporciona una medida del efecto de esta operación sobre dicha secreción. Aunque la interpretación del test de insulina ha sido objeto de debate, los criterios propuestos por Hollander para determinar la eficacia de la vagotomía se siguen utilizando en la actualidad.

Se considera respuesta positiva (vagotomía incompleta) cuando hay un incremento de la secreción ácida de al menos 20 mEq. por litro sobre el valor basal en las dos horas que siguen a la inyección de insulina; cuando el jugo basal no es ácido, un incremento de 10 mEq por litro durante el mismo periodo indica también una respuesta positiva. Tras haber demostrado una adecuada hipoglucemia (menor de 45 mg. por 100 ml), una estimulación ácida de menor grado se acepta como respuesta negativa (vagotomía completa).

#### 4.E. TEST DE LEE.

En 1885, EHRLICH descubrió que el *methilene* era un colorante específico de las fibras nerviosas, pero hasta 1930 no se monta, por SCHABADASCH, un método de tinción de las fibras nerviosas, que había de tener la característica de que el pH fuese inferior a 7. Posteriormente HILLAP, en 1946, desarrolla los métodos de SCHABADASCH, usando el *methilene blue* oxidado, inyectándolo por vía intravenosa. PEARSE, en 1953, estudia las distintas afinidades que el colorante tiene por los tejidos, de acuerdo con el pH de la solución, encontrando que la mayor afinidad por el tejido nervioso se producía cuando el pH era menor de 7. En 1964, LARIMRE y EBERT

emplean azul de metileno reducido, en la tinción de los nervios vagos, lo que indujo a LEE, en 1960, a describir y poner en marcha la técnica que lleva su nombre (CHARLO *et al.*, 1973). Es un método colométrico basado en el hecho de que el azul de metileno, no se colora en presencia de ácido ascórbico en ausencia de oxígeno, en el caso de que haya oxígeno presente adquiere un color azul que es más intenso en donde se localizan las fibras nerviosas debido a los procesos oxidativos que ocurren aquí.

Es un método inocuo, fácil de montar y de aplicar, rápido y efectivo y posee un valor esencial para la sección de las fibras intramurales que se reflejan por el esófago, y de las que proceden de las ramas antrales, ya que las del cuerpo gástrico siempre son seccionadas con seguridad.

#### 4.F. TEST PCP-GABA.

El PCP-GABA (beta-paraclorofenol-ácido-gamma-aminobutírico) es un análogo del neurotransmisor aminocídico GABA, y es tan efectivo para estimular los centros vagales y la secreción ácida, como lo es la comida ficticia. La hipoglucemia insulínica es un test ampliamente utilizado para medir la fase cefálica, pero no es un método seguro ni específico pues también estimula la secreción de catecolaminas, las cuales influyen en la secreción de gastrina. El PCP-GABA, a diferencia de la test con insulina, no provoca taquicardia ni hipoglucemia; sin embargo el mayor avance de esta sustancia es que puede ser usado con seguridad intraoperatoriamente para medir si la vagotomía ha sido completa. Su acción miorelajante es un avance adicional en este campo. Como test intraoperatorio, el PCP-GABA se

administra por vía intravenosa poco antes de inducir la anestesia así estimulamos la secreción ácida y se reduce el pH de la mucosa que medimos con un electrodo intraluminal. El electrodo se puede movilizar por toda la pared gástrica intacta para tomar medidas de múltiples sitios. Cuando la vagotomía es completa el pH se incrementa hasta 6 (GOTO *et al.*, 1984).

#### 4.G. PRUEBA DEL PEPSINOGENO SERICO.

Para su realización no se analiza el jugo gástrico. Los pepsinógenos son un grupo heterogéneo de proteínas enzimáticas que de acuerdo con las propiedades inmunológicas se han clasificado en dos grupos: pepsinógeno I y pepsinógeno II, que incluyen en total a ocho fracciones proteolíticas individualizadas.

En la actualidad existen técnicas de radioinmunoensayo para el pepsinógeno I, que nos permiten explorar sus niveles plasmáticos (SANLOFF *et al.*, 1975). Esto resulta de gran utilidad, ya que se ha comprobado como los valores que alcanza el pepsinógeno I en el plasma, se correlacionan con la capacidad de secreción de las células parietales y con los valores de la secreción ácida máxima (MAO, PAO). Esta correlación se mantiene tras la realización de la cirugía duodenal, de manera que puede ser utilizada para predecir y diagnosticar la aparición de una recidiva ulcerosa.

Los niveles séricos de pepsinógeno I disminuyen tras la ejecución de la vagotomía, sin embargo, si esta vagotomía es incompleta y posteriormente recidiva el proceso ulceroso, la concentración de pepsinógeno I en

plasma aumenta tras la estimulación con pentagastrina, o con betazol, sobre todo, mientras que aparece una disminución paradójica si tal recidiva no existe.

La concentración media de pepsinogeno I se encuentra en 57'7 ng/ml, con un intervalo de normalidad entre 24'7 y 80'7 ng/ml. Entre la población de ulcerosos, estos valores ascienden hasta 112'6 ng/ml, reflejo de la mayor masa de células parietales que estos pacientes suelen tener. En los pacientes con úlcera gástrica, los valores no suelen ser muy diferentes de la media de la población sana (61'9 ng/ml). Por otro lado, en los enfermos aquejados de recidiva ulcerosa, los niveles no bajan de 50 ng/ml, lo cual podría ser un dato de carácter predictivo. En los casos de Sd. de Zollinger-Ellison, los niveles son superiores a los 150 ng/ml, y al determinar paralelamente los niveles de gastrina, junto con esos niveles elevados de pepsinogeno I, se llega rápidamente al diagnóstico de gastrinoma. Por el contrario, unos niveles bajos de pepsinogeno I sugieren una atrofia gástrica (GARCIA-PUGES *et al.*, 1985).

Los valores que el pepsinogeno II alcanza en el plasma guardan una estrecha relación con los de pepsinogeno I, sólo en el caso de anemia perniciosa el pepsinogeno II experimenta niveles superiores a los de pepsinogeno I, hecho que por otra parte, tiene evidente interés a la hora de diagnosticar este cuadro.

No obstante, hay que recordar que las vías de estimulación de la pepsina y de la secreción clorhídrica no son iguales, y los mecanismos que

determinan el metabolismo del pepsinógeno I no son los mismos que controlan la secreción ácida. Tal vez por estos motivos, en algunos casos se han encontrado comportamientos paradójicos de los niveles de pepsinógeno I, al intentar utilizarlos como test para determinar si una vagotomía es completa o no, lo que ha llevado a la conclusión, por parte de algunos autores, de que los análisis de pepsinógeno I sérico durante el test de la insulina no pueden reemplazar a los test de secreción ácida para evaluar la eficacia de la vagotomía (AARINAA *et al.*, 1987; PEETSALU *et al.*, 1990)

Sin embargo, otros autores consideran este test muy útil, de tal manera que un nivel sérico basal de pepsinógeno I mayor de 135'8 ng/ml es altamente específico de vagotomía incompleta y, por tanto, evita la realización del test de la comida ficticia (HUMBERT *et al.*, 1992).

#### 4.H. PRUEBA DE LA MAREA ALCALINA POSTPRANDIAL.

Al igual que en el caso anterior, esta prueba no requiere el análisis del jugo gástrico para su realización. Se basa en el hecho de que paralelamente a la secreción de  $H^+$ , se produce la marea alcalina postprandial atribuida al  $CO_2H^-$ , que posteriormente será tamponado por el riñón. Cualquier procedimiento que reduzca la secreción ácida, teóricamente afectaría al pH urinario postprandial y, en este sentido, ya se ha comprobado que el pH urinario postprandial disminuye tras la vagotomía, de forma que este método puede usarse también para evaluar la eficacia de una vagotomía (AHMAD, 1986).

Como variante de este método se puede realizar la medición exclusiva de la producción de ácido, y no del pH ya que en la orina este se encuentra tamponado a veces y no da una medida exacta del contenido de ácido. Los autores de este último método aseguran una perfecta correlación entre los valores correspondientes a pacientes con vagotomía completa e incompleta (JOHNSTON *et al.*, 1990).

#### 5. MODIFICACIONES HISTOLOGICAS TRAS VAGOTOMIA.-

Los cambios producidos en la mucosa del estómago tras una vagotomía pueden tener varias causas, incluyendo estasis, reflujo de contenido intestinal y el propio efecto de la denervación (LAWSON, 1984).

\* Los efectos del estasis se pueden estudiar usando una vagotomía troncular sin drenaje y la principal alteración histológica que aparece es una ulceración limitada al antro pilórico y cierto grado de gastritis crónica en las áreas cercanas a estas ulceraciones

\* El efecto del reflujo se puede estudiar realizando una piloroplastia sin vagotomía y la alteración mucosa consiste en la aparición de áreas dispersas con gastritis crónica limitadas principalmente al antro

\* La vagotomía supraselectiva es útil para estudiar el efecto de la denervación sin influencia de estasis o reflujo:

5.A.- Células parietales.

Se conoce la íntima conexión entre el número de células parietales y la acidez gástrica aumentada (hiperacidez), ya que el número de células parietales en pacientes con úlcera duodenal es el doble que en pacientes normales y que pacientes con el Síndrome de Zollinger-Ellison presentan una tremenda hiperplasia de células parietales. La vagotomía reduce la secreción de ácido gástrico y se ha demostrado una degeneración de los ganglios parasimpáticos submucosos y mientéricos en el cuerpo gástrico vagotomizado. Este descenso en la capacidad de secreción ácida puede deberse a una reducción en la población de células parietales o bien a un descenso en la capacidad funcional, en un último caso puede deberse a ambas situaciones.

Se ha demostrado que existe una reducción en el número de células parietales en el cuerpo y fundus gástrico (CREAN et al., 1969; HAKANSON et al., 1983; HOLLE et al., 1985; ARGOV et al., 1986; KANAREITSEVA y MIGUNOVA, 1990). Otros autores han encontrado sólo cambios funcionales, comprobando como la mayoría de las células parietales se encuentran en estado de "reposo" (HIRSCHOQITZ et al., 1976; JOFFE et al., 1976, 1979; AARIMAA et al., 1984; WU et al., 1991).

La vagotomía induce una reducción significativa en el número de células parietales en el fundus y el cuerpo que puede justificar la inmediata reducción en la acidez gástrica tras la vagotomía, pero la vagotomía no impide la multiplicación de las células parietales (LEY et al.,

1973; HOLLE *et al.*, 1985) de tal manera que tras un determinado periodo de tiempo se alcanzan los valores normales de células parietales, por lo que el mantenimiento de la reducción de la acidez gástrica no se puede atribuir a un número reducido de células parietales y puede deberse a un cambio en su umbral de respuesta a factores neuronales o humorales. El incremento de células parietales podría deberse a un posible efecto trófico del nervio vago sobre la masa de células parietales (HAKANSON *et al.*, 1983; HOLLE *et al.*, 1985) en los casos en los que se produzca una regeneración nerviosa, pero tampoco se puede descartar un cambio en el umbral de las células parietales a los factores humorales tras la denervación, ya que, tras la vagotomía, se ha demostrado un incremento en la población de células G (HAKANSON *et al.*, 1983; HOLLE *et al.*, 1985; KANAREITSEVA y MIGUNOVA, 1990) con el consiguiente incremento en los niveles de gastrina que también posee un efecto trófico pues la gastrina estimula la síntesis de proteínas, ARN y ADN e incrementa la formación de aminoácidos y la división celular (WILLENS *et al.*, 1972; JOHNSON y GUTHRIE, 1974). Hay autores que no excluyen la posibilidad de que los efectos tróficos tanto del vago como de la gastrina en la mucosa oxíntica puedan estar mediados localmente por las células argirófilas (células ECL y células A-like)

En el antro la vagotomía induce un incremento del número de células parietales y de células productoras de gastrina. Estudios al microscopio electrónico revelan que cuatro semanas postvagotomía en la rata, las células parietales presentan un descenso significativo en el tamaño nuclear, un incremento en el porcentaje del volumen citoplasmático por parte de las mitocondrias, un incremento de la superficie secretora de la célula

y una ausencia de variación en el volumen de las células parietales (HELANDER, 1976)

#### 5.B.- Células principales

Tras la realización de una VGP se describe un hecho característico de las células principales denominado "fenómeno de desaparición de células principales", que incluye una pérdida de citoplasma y fragmentación de las membranas celulares. Los núcleos se disponen en una posición más basal y en algunas células desaparecen (LAWSON, 1984). Este fenómeno también está presente en la mucosa normal pero puede probablemente aumentar tras una VGP y representa cambios debidos a la denervación. Este fenómeno de reducción del volumen de células principales, y de sus estructuras intracelulares, es más evidente tras VGP que tras vagotomía troncular (BAIBEKOV *et al.*, 1991).

#### 5.C.- Células Enterocromafines

La vagotomía no parece ejercer ningún efecto en las células enterocromafines reflejado por los siguiente parámetros:

- \* frecuencia de células plata-positivo en diferentes partes del tracto digestivo

- \* intensidad de la reacción argentafín en las células individuales

- \* tamaño nuclear de las células enterocromafines. Si se considera este parámetro como una expresión del estado funcional de las cé-

lulas endocrinas, se puede afirmar que la actividad celular de las mismas no está influenciado por la vagotomía (PORTELA-GOMES *et al.*, 1984).

Las primeras células en aparecer en las glándulas regeneradas son células con contenido mucoso. Las células con contenido mucoso se transforman en células parietales y principales ya que se ha encontrado evidencia citológica de la existencia de formas transicionales entre ambos tipos celulares. La ausencia de estas formas transicionales entre células mucosas y células argentafines indica que la fuente de las células argentafines es diferente del de las células principales o parietales (TOWNSEND, 1961).

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 M<sup>a</sup> GARCIA GIL

MODIFICACION EN  
LOS NIVELES DE  
PROSTAGLANDINA E<sub>2</sub>  
TRAS VAGOTOMIA  
GASTRICA PROXIMAL.  
ESTUDIO EXPERIMENTAL  
EN LA RATA.

DIEGO ANDRES GAITAN PUGLIESE

Tesis Doctoral

Granada, 1993

## 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
<b>HISTOLOGIA.....</b>	<b>29</b>
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.....	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 enfermedad ulcerosa.....	141
4.C.1. Contenido de histamina de la mucosa gástrica.....	141
4.C.2. Regulación en la liberación 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 SECRECIÓN GÁSTRICA.....	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
* Índices de la secreción ácida.....	154
* Secreción basal (B.A.O.).....	154

* 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 enfermedad ulcerosa.....	141
4.C.1. Contenido de histamina de la mucosa gástrica.....	147
4.C.2. Regulación en la liberación 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 SECRECIÓN GÁSTRICA.....	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
* Índices de la secreción ácida.....	154
* Secreción basal (B.A.O.).....	154

* Secreción máxima estimulada (M.A.O.).....	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 tras mucoso...	162
5.H. Medición del flujo sanguíneo mucoso.....	163
 PROSTAGLANDINAS.....	 164
1. FISILOGIA 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	
PROSTAGLANDINAS 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 <sub>2</sub> .....	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 (TEST DE DUNNET).....	280

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 <sub>2</sub> .....	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 <sub>2</sub> .....	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 <sub>2</sub> .....	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 <sub>2</sub> .....	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 <sub>2</sub> .....	327
1.E. Anova-1 Intragrupo con Grupo CONTROL.....	330
1.E.1. GRUPO AC (VGF + TL + CONTROL).....	331
1.E.1.a. Variable B.A.O./peso.....	332
1.E.1.b. Variable PG E <sub>2</sub> .....	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 <sub>2</sub> .....	340

1.F. GRUPOS CARBACOL (C), PENTAGASTRINA (P), HIS- TAMINA (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 B.A.O.....	347
1.H.1.b. Variable PG E <sub>2</sub> .....	349
1.H.2. GRUPOS C, CB, P y H.....	351
IV. DISCUSION.....	386
V. CONCLUSIONES.....	416
V. BIBLIOGRAFIA.....	418

*TOMO II*

**II. MATERIALES Y METODOS**

## I. DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES.

### 1.A. DISTRIBUCION POR GRUPOS.

Se utilizaron 160 ratas hembras adultas tipo Wistar cepa albina suministradas por los Servicios del Animalarium de la Universidad de Granada. Sus pesos finales, es decir, en el momento de realizar los diversos tests, oscilaron entre 250 y 300 gramos. Para su mantenimiento se han utilizado celdas rectangulares que permiten movimientos libres, estando sometidas a ciclos normales de luz (día/noche), variando la temperatura entre 15 y 25 grados. El tipo de alimentación empleada ha sido una dieta de roedores y agua "ad libitum".

El manejo y cuidados se ajustaron a las normas promulgadas por la C.E.E. (Convenio sobre protección de animales vertebrados utilizados para experimentación y otros fines científicos 86/609), suscritos por España y materializadas en el Real Decreto (223 de 14 de Marzo de 1988) sobre protección de animales de experimentación.

Los 160 animales se distribuyeron de forma aleatoria en los siguientes grupos:

Las características de cada uno de estos grupos se describen a continuación.

GRUPO C (CONTROLES).....	10 animales
GRUPO A (VGP + TL).....	60 animales
GRUPO B (VGP + TL + Indometacina).....	60 animales
GRUPO P (Pentagastrina).....	10 animales
GRUPO H (Histamina).....	10 animales
GRUPO CB (Carbacol).....	10 animales

#### GRUPO C (CONTROLES).

Está constituido por 10 animales que, previa dieta absoluta de 24 horas, son sometidos a: ligera anestesia con éter, laparotomía media abdominal, disección por planos hasta llegar a la cavidad abdominal, exteriorización del estómago con identificación de estructuras vasculo-nerviosas, movilización del estómago pero sin realizar VGP.

Estos animales aportan los datos de normalidad que nos servirán de referencia para los tests realizados en los distintos grupos.

#### GRUPO A (VGP + TL).

Está constituido por 60 animales, subdivididos a su vez en grupos de cinco como indicaremos posteriormente, y que serán sometidos, tras una dieta absoluta previa de 24 horas, en la que sólo tendrán libre acceso al agua, a las siguientes maniobras: ligera anestesia con éter, laparotomía media, disección por planos hasta llegar a cavidad abdominal, exteriorización del estómago con identificación de estructuras vasculo-nerviosas y realización de vagotomía gástrica proximal (VGP) más barrera mecánica frente a la regeneración nerviosa o "Técnica en legajo".

#### GRUPO B (VGP + TL + INDOMETACINA).

Constituido igualmente por 60 animales sometidos, en idénticas condiciones, a las mismas maniobras que las del grupo A. Se diferencia del grupo anterior en que hemos añadido indometacina, 5 mg./Kg. de peso, en una inyección intraperitoneal cuatro horas antes de realizar las determinaciones correspondientes.

#### GRUPO P (PENTAGASTRINA)

Constituido por 10 animales a los que inyectamos intraperitonealmente pentagastrina a dosis de 250 µg/kg. de peso, 90 minutos antes de realizar el estudio de cada animal.

#### GRUPO H (HISTAMINA)

Constituido igualmente por 10 animales a los que administramos en inyección intraperitoneal 10 mg/Kg de peso de histamina también 90 minutos antes de estudiar cada animal.

#### GRUPO CB (CARBACOL)

También lo conforman 10 animales que en este caso reciben una inyección intraperitoneal de carbacol a dosis de 40 µg/kg de peso 90 minutos antes de realizar las determinaciones en cada uno de los animales.

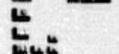
Estos tres últimos grupos, es decir, P, H, CB nos permite comprobar el efecto que poseen los principales estimulantes de la secreción ácida gástrica sobre los niveles de Prostaglandina E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica.

### 1.B. DISTRIBUCION POR SEMANAS.

A su vez, las 60 ratas de los grupo A y B se clasificaron según las semanas post-operatorias transcurridas. El periodo de seguimiento comprendía desde el día 0 (mismo día de la operación) hasta la semana 12 post-operatoria. De esta forma se examinaron 5 ratas por cada semana de estudio. Esta distribución de semanas se realizó en base a los estudios previos de JOFFE *et al.* (1982 y 1983) y a los nuestros propios (GAITAN, 1989; GALLARDO, 1989 y 1991, OLEA, 1989; TORRES, 1989).

Los animales de los grupo C, P, H y CB no fueron, lógicamente, distribuidos según este criterio.

Debido a que el periodo de estudio oscilaba para ambos grupos (A y B) entre 0 y 12 semanas, en el momento de estudiar las ratas correspondientes a las últimas semanas, estas presentarían pesos más elevados que las ratas de las semanas iniciales, ya que habría transcurrido un periodo de tiempo superior. Tras consultar con el Servicio del Animalarium de esta Universidad, se calculó un incremento medio diario de 2 gramos (14 gr/semana), y con el fin de evitar en lo posible, un error de valoración a la hora de interpretar los datos del quimismo gástrico post-operatorio, al tener ratas con diferentes pesos en diferentes semanas (relación peso-secreción ácida, ACKERMAN, 1982; ACKERMAN y SHINDLEDEKER, 1984), se solicitaron a este Animalarium diferentes grupos de ratas cuyos pesos iniciales ( $P_0$ ) o pesos de solicitud fueron:



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

### 1.B. DISTRIBUCION POR SEMANAS.

A su vez, las 60 ratas de los grupo A y B se clasificaron según las semanas post-operatorias transcurridas. El periodo de seguimiento comprendía desde el día 0 (mismo día de la operación) hasta la semana 12 post-operatoria. De esta forma se examinaron 5 ratas por cada semana de estudio. Esta distribución de semanas se realizó en base a los estudios previos de JOFFE *et al.* (1982 y 1983) y a los nuestros propios (GAITAN, 1989; GALLARDO, 1989 y 1991, OLEA, 1989; TORRES, 1989).

Los animales de los grupo C, P, H y CB no fueron, lógicamente, distribuidos según este criterio.

Debido a que el periodo de estudio oscilaba para ambos grupos (A y B) entre 0 y 12 semanas, en el momento de estudiar las ratas correspondientes a las últimas semanas, estas presentarían pesos más elevados que las ratas de las semanas iniciales, ya que habría transcurrido un periodo de tiempo superior. Tras consultar con el Servicio del Animalarium de esta Universidad, se calculó un incremento medio diario de 2 gramos (14 gr/semana), y con el fin de evitar en lo posible, un error de valoración a la hora de interpretar los datos del quimismo gástrico post-operatorio, al tener ratas con diferentes pesos en diferentes semanas (relación peso-secreción ácida, ACKERMAN, 1982; ACKERMAN y SHINDLEDEKER, 1984), se solicitaron a este Animalarium diferentes grupos de ratas cuyos pesos iniciales ( $P_0$ ) o pesos de solicitud fueron:

GRUPOS A y B:

Po SEMANA 0	=	250-300 gr.
Po SEMANA 1	=	250-270 gr.
Po SEMANA 2	=	230-250 gr.
Po SEMANA 3	=	220-240 gr.
Po SEMANA 4	=	210-230 gr.
Po SEMANA 5	=	200-220 gr.
Po SEMANA 6	=	180-200 gr.
Po SEMANA 7	=	170-190 gr.
Po SEMANA 8	=	150-170 gr.
Po SEMANA 9	=	140-160 gr.
Po SEMANA 10	=	130-150 gr.
Po SEMANA 12	=	110-130 gr.

Grupos C, H, P y CB = 250-300 gr.

Las ratas de los grupos A y B, en condiciones de normalidad (hábitat, alimentación, etc.), mostrarían incrementos de sus pesos iniciales hasta alcanzar el intervalo fijado de 250-300 gramos en el momento del estudio. Las ratas que no estaban comprendidas en ese intervalo eran descartadas para esa semana.

TABLA I

DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES ESTUDIADOS

SEMANA	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO P	GRUPO H	GRUPO CB
0	5	5	10	10	10	10
1 <sup>a</sup>	5	5				
2 <sup>a</sup>	5	5				
3 <sup>a</sup>	5	5				
4 <sup>a</sup>	5	5				
5 <sup>a</sup>	5	5				
6 <sup>a</sup>	5	5				
7 <sup>a</sup>	5	5				
8 <sup>a</sup>	5	5				
9 <sup>a</sup>	5	5				
10 <sup>a</sup>	5	5				
12 <sup>a</sup>	5	5				
	60	60	10	10	10	10

TOTAL = 160,

Para identificar la rata número 1 del grupo A estudiada en la semana 4<sup>a</sup> la definiríamos como: 4.A.1., con esta fórmula quedan todas las ratas perfectamente delimitadas en cualquier momento.

### 1.C. IDENTIFICACION DE CADA ANIMAL EN EL MODELO DE TRABAJO.

Cada animal era identificado atendiendo a: fecha de intervención, grupo, semana postoperatoria y número de orden en la misma de la siguiente forma:

Para señalar las semanas postoperatorias se emplea un número que refleja la semana transcurrida (de 0 a 12). A continuación, y para designar a qué grupo pertenece, empleamos letras mayúsculas A, B, C, P, H y CB (como hemos expuesto anteriormente). En último lugar volvemos a colocar un número que nos indica el número de orden dentro del grupo y de la semana correspondiente. Veamos un ejemplo: la rata 7.B.3. corresponde a una rata que se encuentra en la 7ª semana del postoperatorio, sometida a VGP + TL más 5 mg/Kg de indometacina antes de su estudio y ocupa el tercer lugar dentro de esta semana.

Los animales de los grupos C, H, P y CB lógicamente no contienen el primer elemento de la fórmula de identificación, pues no ha sido estudiados a lo largo de 12 semanas, por lo que se reconocen con una letra mayúscula que nos indica a qué grupo pertenece, seguida de un número que refleja qué número de orden corresponde a este animal en ese determinado grupo.

## 2. TECNICA QUIRURGICA

### 2.A. VAGOTOMIA GASTRICA PROXIMAL MAS "TECNICA EN LEGAJO". GRUPOS A Y B.

El método quirúrgico empleado para realizar la vagotomía gástrica proximal en la rata tipo Wistar ha sido el descrito por BAPAT *et al.*, 1977. Este método es el seguido por JOFFE *et al.*, en sus trabajos de 1979 y años sucesivos, aunque ligeramente modificado a partir de 1981. La base anatómica y quirúrgica han sido tratadas ya en el apartado 3.C. (pag. 16)

La "técnica en legajo" es una barrera mecánica que impide la regeneración de las fibras vagales seccionadas y, por tanto, la reinervación de la masa parietal denervada. Esta técnica ha sido introducida por nosotros en cirugía experimental (TORRES, 1989; GAITAN, 1989; GALLARDO, 1989; OLEA, 1989)

Los tiempos quirúrgicos son (Fotos Nº 1 a 9; LAMINAS Nº 1 a 7):

- 1.- Las ratas son privadas de comida y agua 24 horas antes del comienzo de la intervención.
- 2.- Tras ser anestesiadas con éter, se coloca el animal en la mesa de cirugía experimental con inmovilización de extremidades.

- 3.- Se practica una laparotomía media con una extensión de 2'5-3 cm por debajo del apéndice xifoides del esternón, disecando por planos hasta llegar a la cavidad abdominal.
- 4.- Exteriorización del estómago con identificación de estructuras vasculonerviosas (Fotos Nº 1 y 2; LAMINA Nº 1).
- 5.- Liberación del estómago de los ligamentos gastro-hepático y gastro-esplénico.
- 6.- Mediante magnificación con lupa (x16) identificamos en la cara anterior del estómago el vago anterior y especialmente el tronco destinado a la región fúndu-corporal. Para ello seguimos el recorrido del tronco anterior vagal en el extremo distal del esófago, identificando en las proximidades de la unión cardioesofágica, la bifurcación del tronco anterior en: ramas destinadas a la región antro-pilórica (que son fácilmente preservadas) y el tronco común único fúndu-corporal (rama fúndica anterior) que será ligado y seccionado. Para una correcta visualización del campo quirúrgico y, por tanto, del paquete vasculonervioso, traccionamos al mismo tiempo y en dirección contraria de la curvatura mayor, provocándose una alineación del paquete neurovascular que contiene a dichas ramas.
- 7.- Disección del paquete neurovascular anterior.

- 8.- Pasamos una primera ligadura proximal y recogemos los cabos con unas pinzas. La seda utilizada para esta labor es de 5/0 (aguja cilíndrica) (LAMINA 2).
  
- 9.- Realizamos una segunda ligadura distal, dejando entre ésta y la primera una distancia no superior a 5-7 mm aproximadamente, ya que tras la sección entre ligaduras del paquete vasculonervioso se producirá una retracción de los extremos, aumentando la distancia que separa uno del otro. Una vez realizada la ligadura distal recogemos los cabos.
  
- 10.- Traccionamos de ambos cabos por medio de las pinzas y al mismo tiempo nos ayudamos con una suave tracción hacia la derecha de la curvatura menor. De este modo queda perfectamente identificado y alineado el paquete neurovascular anterior (FOTO Nº 3; LAMINA Nº 3).
  
11. Con ayuda de un bisturí seccionamos entre las dos ligaduras, realizándose, por tanto, una sección del tronco vagal anterior destinado a fundus y cuerpo gástrico. Posteriormente y con ayuda de unas tijeras cortamos los cabos, dejando los extremos proximal y distal anudados (FOTO Nº 4; LAMINA Nº 4).
  
12. Traccionamos ahora de la curvatura mayor hacia arriba exponiendo así la cara posterior gástrica, donde una vez identificado, aislado

y ligado el paquete vasculonervioso posterior, éste es seccionado entre ligaduras (FOTOS Nº 5 ,6 y 7; LAMINA Nº 5).

- 13.- Para obviar la ocasional rama del tercio inferior del esofago, este fue esqueletizado en una extensión de 1 a 1,5 cm.
  
- 14.- Una vez que se ha seccionado la rama secretora fúndicocorporal de ambos nervios vagos, se procede a realizar la "técnica en legajo". Para ello el trayecto nervioso vagal que va desde el esofago hasta las ramas terminales motoras del antro, y que incluye los cabos proximales antes seccionados de las ramas secretoras fúndicocorporales, se introduce en un catéter de silastic de aproximadamente 2 mm de diámetro externo y 1,9 mm de diámetro interno, abierto longitudinalmente, quedando sus extremos apoyados en la rama hepática vagal por arriba y en el antro por abajo. Para evitar la posible movilización del tubo, y la salida del interior del mismo de los nervios anterior y posterior, se le rodea con una ligadura de seda de 5/0, lo que le da un aspecto de legajo antiguo (FOTOS Nº 8 y 9; LAMINAS Nº 6 y 7).
  
- 15.- Completada la VGP más "técnica en legajo", procedemos a limpiar la cavidad peritoneal con torundas montadas, realizando lavados peritoneales con suero salino fisiológico y povidona iodada diluida al 10% (Betadine®).

16.- Observamos si existe algún punto sangrante que requiera hemostasia (compresión o ligadura), descartado este hecho cerramos por planos.

17.- Cierre de forma continua del plano peritoneal y muscular con material reabsorbible (catgut 3/0) (no usamos seda para evitar, en lo posible, la formación de granulomas). La piel también es cerrada con seda (3/0) de forma continua. Una vez terminada la intervención el animal es introducido en su celda e identificado.

EL TIEMPO MEDIO EMPLEADO EN EL ACTO QUIRURGICO HA SIDO DE  $15 \pm 2$  MINUTOS.

En el Grupo B el procedimiento quirúrgico fue similar, sólo que cuatro horas antes de proceder a realizar la VGP inyectábamos a la rata indometacina (5 mg/Kg) por vía intraperitoneal. La indometacina (ácido 1-(4-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol-3-acético) presenta una solubilidad de 1 gr. en: 50 ml de alcohol, 30 ml. de cloroformo, 40 ml. de éter, insoluble en agua; puesto que estas sustancias muy irritantes para el peritoneo, decidimos, tras consultar con el Departamento de Farmacología, diluir la indometacina en dimetilacetamida, que era mucho mejor tolerado por los animales, y donde la solubilidad de la indometacina era satisfactoria.

La Tabla V muestra los volúmenes de indometacina inyectados en los animales según su peso.

#### 2.B. GRUPO C (Control).

Los animales de este grupo fueron sometidos a las mismas maniobras que los de los grupos A y B, con la salvedad de aquellos tiempos quirúrgicos derivados de la realización de VGP + "técnica en legajo". Los criterios de descarte de las ratas de estos dos grupos fueron similares a los de los grupos anteriores, y se basan esencialmente en la aparición de complicaciones intraoperatorias.

Las ratas del grupo control no fueron sometidas a los efectos de ningún agente favorecedor de la secreción ácida gástrica, y sólo se les administró un volumen de 1 ml de suero salino fisiológico vía intraperitoneal como placebo, que les fue inyectado mediante el mismo tipo de jeringa que a los grupos anteriores. Todo ello se realizó previamente a la ligadura pilórica.

#### 2.C. GRUPO P. ADMINISTRACION DE PENTAGASTRINA.

A los animales del grupo P se les inyectó pentagastrina por vía intraperitoneal, a la dosis de 250 µg/kg de peso, noventa minutos antes de procederse a la ligadura pilórica (IKEZAKI Y JOHNSON, 1983).

Hemos utilizado un preparado comercial (Pentavlon<sup>®</sup>), que nos suministró la Farmacia de nuestro Hospital y que se presenta en una concentración de 0'5 mg en 2 ml. El volumen final administrado a cada animal mediante inyección intraperitoneal, fue ajustado con dos decimales

(centésimas), y se dosificó utilizándose una jeringa graduada en la que cada subdivisión máxima representaba 0.01 ml. Los volúmenes inyectados para el rango de pesos utilizados, quedan recogidos en la Tabla II.

#### 2.D. GRUPO H. ADMINISTRACION DE HISTAMINA.

A los animales del grupo H se les administró histamina mediante inyección intraperitoneal, a una dosis de 10 mg/Kg, noventa minutos antes de proceder a la determinación de la S.A.G. y PG E<sub>2</sub>.

Utilizamos Histamina en forma de Histamine Dihydrochloride (MERCK). Del mismo modo que en el grupo A, el volumen final que se inyectó intraperitonealmente a cada rata, se ajustó con dos decimales, y se administró mediante el mismo tipo de jeringa. La tabla III recoge las equivalencias entre las dosis y los volúmenes inyectados dentro del rango de pesos utilizados en el estudio.

#### 2.E. GRUPO CB. ADMINISTRACION DE CARBACOL.

A los animales de este grupo le inyectamos por vía intraperitoneal 40 µg/Kg de Carbacol "Carbomoylcholin-Chlorid" (MERCK), también noventa minutos antes de determinar tanto la S.A.G como la PG E<sub>2</sub>.

También se ajustó con dos decimales, y se administró con el mismo tipo de jeringa. La tabla IV recoge las equivalencias entre las dosis y los volúmenes inyectados dentro del rango de pesos utilizado en el estudio.

### 3. PRUEBAS DE QUIMISMO GASTRICO.

Estas pruebas se basan en el estudio de la secreción ácida gástrica (quimismo gástrico) en condiciones basales (B.A.O.). Han sido realizadas siguiendo las directrices establecidas por los trabajos de JOFFE *et al.* (1982 y 1983) y según nuestros propios resultados (TORRES, 1989; GALLARDO, 1989 y 1991). Cada test se realizó en las 160 ratas que constituyen nuestro modelo experimental, y para cada uno de los tiempos postoperatorios (día 0 a semana 12) en los cuales fueron agrupados las ratas de los grupos A y B (5 ratas en cada semana postvagotomía).

Las variables analizadas han sido:

- Volumen de secreción ácida
- Concentración ácida (acidez)
- Producción ácida total (obtenida de multiplicar el volumen ácido por la acidez titulada con NaOH al 0,01 N).

#### 3.A. SECRECION ACIDA BASAL. EXTRACCION DEL JUGO GASTRICO.

El método utilizado para la extracción del jugo gástrico en las 160 ratas está basado en el descrito por SHAY *et al.*, 1954 (ligadura pilórica).

Los tiempos quirúrgicos básicos son:

- 1.- El animal se mantiene a dieta absoluta 24 horas antes de la experiencia, y sólo se le permite el libre acceso al agua.

- 2.- Al contrario que en nuestros estudios precedentes, no se inyectaron bloqueantes  $\alpha$  y  $\beta$  para impedir la activación simpática, ya que en este caso podrían llegar a interferir con la administración de las sustancias utilizadas.
- 3.- El animal es anestesiado de forma ligera con éter y colocado en la mesa de cirugía experimental con inmovilización de extremidades. Previamente el animal fue pesado y se le administró, vía intraperitoneal, la dosis correspondientes de indometacina, pentagastrina, histamina, carbacol en el caso de los grupos B, P, H y CB, y el placebo en el caso del grupo control.
- 4.- Se practica una laparotomía media de unos 3 cm por debajo del apéndice xifoides, con disección por planos hasta llegar a la cavidad abdominal.
- 5.- Una vez identificada la unión antro-pilórica, pasamos alrededor del píloro (evitando lesiones asociadas) una seda de 3/0 que es ligada (técnica de SHAY). Durante este tiempo no se realiza ligadura de la unión esófago-gástrica (cardias), ya que, como sostienen la mayoría de los autores consultados, ésta no reporta beneficio alguno y sí se ve dificultada por procesos adherenciales que pueden inducir lesiones asociadas (especialmente tras la técnica de VGP, ya que es precisamente a este nivel donde asienta la bifurcación vagal). Además la contaminación por saliva es mi-

nima, lo añadiendo prácticamente ningún error a las determinaciones.

6.- Se introduce con ayuda de un tutor, una aguja flexible tipo ABBOCATH-T 20G (32 mm) en el interior del estómago, la cual nos permite una succión del escaso contenido gástrico basal, así como la realización de lavados intragástricos con suero salino 0,9% (inyectándolo lentamente). Una vez completa esta operación se recupera por succión la totalidad del volumen introducido, suturándose con seda de 5/0 la pequeña perforación iatrogénica.

Durante este tiempo quirúrgico, el animal fue descartado si:

\* El estómago contenía sangre o cualquier otro tipo de residuo (alimenticio o no).

\* Cuando el fluido no era extraído en su totalidad.

\* Si se producían lesiones asociadas que pudieran modificar el valor de dichos tests.

7.- Una vez comprobada la no existencia de puntos sangrantes que requiriesen hemostasia (compresión o ligadura), se procede al cierre por planos con catgut de 3/0 para el plano muscular, y con seda de 3/0 para el plano de la piel, ambos de forma continua.

EL TIEMPO MEDIO EMPLEADO EN ESTOS ACTOS OPERATORIOS ES DE UNOS 5 a 10 MINUTOS.

8.- Posteriormente, la rata es introducida en su celda (que permite movimientos libres, evitándose así, situaciones de estrés), contándose a partir de la total recuperación anestésica (aprox. 2-5 minutos) 1 hora como tiempo basal. La decisión de considerar 1 hora como el tiempo basal adecuado, se hace en base a tener una mejor información del componente vagal, ya que tiempos superiores como los señalados por HAKANSON *et al.*, 1980; ALUMETS *et al.*, 1982; ACKERMAN y SHINDLEDECKER, 1984; entre otros autores, involucran en mayor o menor medida, a sistemas hormonales y nerviosos que actuarían de forma más leve cuando el periodo de ligadura pilórica es más corto. No obstante, somos partícipes de la idea de que la propia ligadura pilórica estimula la secreción ácida.

9.- Transcurrida 1 hora basal, el animal es nuevamente anestesiado con éter y colocado en la mesa de cirugía con inmovilización de extremidades.

10.- Posteriormente se vuelve a abrir la laparotomía media antes practicada, para poder proceder a la exteriorización del estómago e identificación de estructuras vasculonerviosas y viscerales. Se comprueba la situación del catéter de silastic ("técnica en legajo") -grupos A y B-, habitualmente incluido dentro de una

pequeña reacción fibrosa, y se descarta al animal del estudio si el catéter se ha movilizado de su lugar, o si no se identifica.

- 11.- Puesto que tenemos que extraer el estómago para obtener las muestras a partir de las cuales realizaremos las mediciones de PG E<sub>2</sub>, aprovechamos la maniobra para recoger el contenido gástrico. Realizamos una ligadura en la zona de unión esofago-gástrica con una seda de 3/0. Posteriormente procedemos a la sección por encima de la ligadura esofago-gástrica y por debajo de la situada a nivel pilórico; quedándonos, por tanto, con el estómago aislado. A continuación retiramos la ligadura gastroesofágica y recogemos el contenido del estómago. El animal se descarta si se produce contaminación con sangre.
  
- 12.- El contenido gástrico es vertido en un tubo de ensayo y centrifugado durante 10 minutos a 2.500 rpm. Sólo el sobrenadante es utilizado para el análisis de volumen y concentración hidrogeniónica (la centrifugación permite separar el jugo gástrico del moco). Si por cualquier circunstancia se produce contaminación del sobrenadante, éste es descartado.
  
- 13.- El sobrenadante es medido con ayuda de una jeringa de 1 ml graduada en intervalos de 0.01 ml (jeringa de insulina) y su acidez determinada mediante valoración con NaOH 0,01 N, utilizando como indicador de viraje a la fenolftaleína. El volumen se expresa en

ml/h, la concentración hidrogeniónica en mmol/l y el B.A.O en  $\mu\text{mol/h}$  o  $\mu\text{mol/h/100gr}$ .

- 14.- Una vez recogido el jugo gástrico para determinar los valores del quimismo gástrico basal (B.A.O.), se rechazan hacia arriba de la cavidad abdominal con la ayuda de una torunda montada, el estomago y las asas del intestino delgado. En esta situación, y a nivel del compartimento inferior de la cavidad abdominal, se procede a la apertura del espacio retroperitoneal con la ayuda de unas tijeras de punta roma.
- 15.- En el espacio retroperitoneal se identifica la aorta y tras liberarla de las adherencias y de la grasa retroperitoneal, se la expone en un trayecto de unos 2-2,5 cm, visualizándose la bifurcación iliaca y el origen de las arterias renales.
- 16.- Utilizándose una aguja tipo ABBOCATH®-T 22G (32 mm) se canaliza la aorta y con la ayuda de una jeringa con capacidad de hasta 10 ml, se extraen un mínimo de 3-4 ml de sangre.
- 17.- De esta forma se procede al sacrificio del animal según el Anexo II al artículo 5 de la Directiva del Consejo de 24 de Noviembre de 1986, respecto a la protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos (86/609/CEE), en el punto 3.12.2. referente al sacrificio humanitario de los animales que especifica: "Se puede desangrar animales en estado de incons-

*ciencia profunda...*". Dado que la rata se encuentra en estos momentos bajo los efectos de la anestesia, se realiza la exanguinación de la misma, método, por otra parte, considerado aceptable como procedimiento físico de eutanasia en este tipo de animales (BOLANT HERNANDEZ *et al.*, 1990).

### 3.B. VALORACION DEL JUGO GASTRICO.

La valoración o titulación de la acidez del sobrenadante obtenido en el proceso de extracción anterior es como sigue:

- 1.- En primer lugar, se procede a la preparación de una disolución de sosa madre (NaOH) 0,1 N, a partir de la cual se irán obteniendo diversas disoluciones 0,01 N que serán preparadas cada vez que se vaya a realizar la valoración de una muestra de jugo gástrico. Para preparar un litro de disolución NaOH 0,1 N, se disuelven 4 gr. de NaOH en un matraz aforado de 1000 ml y se añade agua destilada hasta enrasar. Debido a que la disolución de sosa no es estable, y conforme va pasando el tiempo se va diluyendo, disminuyendo la concentración de NaOH y alterándose la normalidad de la misma, es necesario contrastarla frente a una disolución conocida de biftalato ácido de potasio, que nos irá dando en cada momento la concentración exacta de sosa madre. Los detalles técnicos del contraste de la sosa frente al biftalato son omitidos ya que carecen de interés.

- 2.- Se prepara una disolución de NaOH 0,01 N a partir de la disolución de sosa madre. Para lo cual tomamos un volumen adecuado de sosa madre y lo diluimos a la décima parte. La disolución de NaOH 0,01 es utilizada hasta finalizar la valoración de las muestras obtenidas en cada caso, momento en el que se descarta la sosa sobrante, preparándose otra nueva disolución 0,01 N para la siguiente batería de valoraciones.
- 3.- Para valorar la concentración de hidrogeniones de una muestra de jugo gástrico, se coloca el volumen medido de sobrenadante obtenido en el proceso de centrifugación en un recipiente. Al recipiente se añade un volumen adecuado de agua destilada para facilitar la lectura del viraje del indicador (generalmente 10-15 ml). A continuación se añade fenolftaleína como indicador. La fenolftaleína es un indicador que permanece incoloro en solución ácida, mientras que se vuelve rojo si el medio se alcaliniza. Su intervalo de viraje en pH es de 8,3 a 10,0. El error cometido por el indicador al utilizar una pequeña cantidad de hidrogeniones para su viraje o error de indicador, es despreciado ya que es muy pequeño.
- 4.- Al recipiente anterior le vamos añadiendo la sosa 0,01 N gota a gota, al mismo tiempo que lo vamos agitando para que ambas soluciones se mezclen bien. Poco a poco los  $\text{HO}^-$  de la sosa van neutralizando los  $\text{H}^+$  del jugo gástrico, de forma que llega un momento en el que el medio, inicialmente ácido, se va volviendo alcalino, con lo que la fenolftaleína comienza a volverse roja. En este

momento, el volumen de NaOH utilizado es el que será empleado en los cálculos siguientes.

- 5.- En el momento en el que la sosa ha neutralizado todos los hidrogeniones del ácido del jugo gástrico, suponemos que el número de equivalentes de ácido es igual al número de equivalentes de sosa, hecho que podemos expresar de la siguiente forma:

$$(\text{Normalidad del ácido}(N_a)/1000) \times \text{Volumen del ácido}(V_a) =$$

$$(\text{Normalidad de la sosa}(N_s)/1000) \times \text{Volumen de la sosa}(V_s); \text{ o}$$

$$\text{bien } N_a \times V_a = N_s \times V_s; \text{ finalmente la expresión queda en}$$

$$\text{Normalidad de la sosa}(0,01) \times \text{Volumen de sosa empleado} /$$

$$/ \text{Volumen medido de ácido} = \text{Concentración de } H^+ \text{ del jugo}$$

- 6.- Tras realizar los cálculos anteriores poseemos ya dos variables, el volumen de secreción ácida y la concentración ácida. Para obtener la producción ácida total (B.A.O.), sólo hay que multiplicar ambas variables entre sí. Como ya hemos apuntado, el volumen se anota en ml/h, la  $[H^+]$  en mmoles/l y el B.A.O. en  $\mu\text{moles/h}$ , o bien referido al peso ( $\mu\text{moles/h}/100 \text{ gr}$ ).

#### 4. DETERMINACION DE LOS NIVELES DE PG E<sub>2</sub>.

En las 160 ratas que componen la unidad experimental se determinaron los niveles de Prostaglandina E<sub>2</sub> mediante el uso de un radioinmucensayo para la hormona. La recogida de la muestra y la medición de las concen-

traciones de PG E<sub>2</sub> se realizaron siguiendo el método de PUGH *et al.* (1989), y fue de la siguiente forma:

- 1.- Una vez extraído el estómago y recogido su contenido, lo abrimos por la curvatura menor procediendo con posterioridad a tomar una pequeña biopsia de la mucosa de la zona situada entre cuerpo y antro. La muestra así obtenida se suspendía inmediatamente en una solución de buffer TRIS (hidroximetil-aminometano) a un pH de 8'4, el ajuste del pH se lograba con ClH 0'1 N.
- 2.- Se seca la muestra con papel secante y se pesa en una balanza.
- 3.- Volvemos a suspender la pieza en 1 ml. de buffer TRIS y centrifugamos la muestra a 10.000 r.p.m. durante 15 segundos.
- 4.- Nos desprendemos del sobrenadante y agregamos 0'05 ml. de buffer TRIS y agitamos la muestra durante 5 minutos.
- 5.- Agregamos a continuación 0'01 ml. de solución de indometacina (en etanol a una concentración de 10 µg/ml), que inhibe la síntesis de PG, y completamos hasta 1 ml añadiendo 0'94 ml. de buffer TRIS.
- 6.- Volvemos a centrifugar la muestra a 10.000 r.p.m. durante 15 segundos, y congelamos el sobrenadante a -20 °C, quedando almacenado de esta manera hasta la realización del radioinmunoensayo.

8.- Para realizar el radioinmunoensayo se utilizó un kit (New England Nuclear, a Du Pont company) que utiliza PG E<sub>2</sub>, marcada con <sup>125</sup>I. Además, este Kit suministra anticuerpos anti PG E<sub>2</sub>, un concentrado estándar de PG E<sub>2</sub>, un buffer y una solución precipitante. El antisuero empleado en este Kit presenta las siguientes reacciones cruzadas:

PG E <sub>2</sub> .....	100%
PG E <sub>1</sub> .....	3'7%
PG A <sub>2</sub> .....	0'4%
PG F <sub>1α</sub> .....	0'03%
Tromboxano .....	0'02%
PG F <sub>2α</sub> , AA, PG A <sub>1</sub> , PG B <sub>2</sub> , 6-Keto-PG F <sub>1α</sub> ...	<0'01%
Acido linoléico, PG D <sub>2</sub> .....	<0'001%

9.- Brevemente, el RIA realizado por este kit consiste en utilizar las concentraciones conocidas de PG E<sub>2</sub> que son suministradas, y tras realizar con ellas el RIA, midiendo la radiactividad del <sup>125</sup>I de la PG E<sub>2</sub> marcada, se construye una curva standard de referencia. A continuación se efectúa el RIA para cada una de las muestras obtenidas de cada animal, y la radiactividad detectada se compara con la curva standard previamente elaborada. Para cada muestra se realizaron dos medidas y el dato final considerado fue la media entre ambas. Los niveles de PG E<sub>2</sub> se expresaron en pg/mg.

## 5. METODOS ESTADISTICOS.

En el análisis de los datos se ha utilizado un programa informático para ordenador (BMDP, Programa 7D), basados en la aplicación de los cálculos teóricos de los diversos test de hipótesis (MARTIN ANDRES *et al.*, 1984).

Los tests de hipótesis realizados son:

5.A.- Análisis de la varianza de una vía (ANOVA-1).

5.A.1. Todas las comparaciones por parejas:

5.A.1.a.- Tamaños muestrales iguales (Método de TUKEY).

5.A.1.b.- Todas las comparaciones con un Control (Método de DUNNET)

5.B.- Análisis de la varianza de dos vías (ANOVA-2)

Siguiendo las directrices habituales, se considera que hay significación estadística cuando la probabilidad de error de rechazar la hipótesis nula (error  $\alpha$ ) es menor del 5%. En cada test realizado se expone el valor de  $\alpha$ .

Los pasos que hemos seguido son los siguientes:

1º.- Se realiza una ANOVA de 1 vía, siendo la variable de categorización (GRUPO), para comprobar si hay diferencias entre los diferentes

grupos (A, B y C). Como este test dió significativo, existen diferencias entre los grupos por lo que se procede a realizar una ANOVA de 2 vías para encontrar a qué factor se debe la diferencia.

29.- ANOVA de 2 vías siendo las variables de categorización GRUPO y SEMANAS. Se encontró diferencias significativas entre GRUPOS (como era lógico)  $p < 0'001$ , entre SEMANAS  $p < 0'001$  y entre la interacción GRUPO-SEMANA  $p < 0'001$ .

32.- Se procede a analizar Grupo por Grupo, independientemente, mediante ANOVA de 1 vía cuya variable de categorización fue SEMANA. Existen diferencias significativas tanto en el Grupo A como en el B,  $p < 0'001$ , por tanto para detectar entre qué semanas existen diferencias se utilizó el test de TUKEY (método de comparaciones múltiples, cuando se van a comparar todas las medias por parejas).

42 Por último se aplicó el test de DUNNET en cada Grupo por separado para comparar todas las medias con la media del Grupo Control.

Todos y cada uno de los test anteriores se realizaron tanto para la variable B.A.O. como para la variable PG E<sub>2</sub>, de cada uno de los Grupos.

#### 5.A.- ANALISIS DE LA VARIANZA DE UNA VIA (ANOVA-1).

Las variables analizadas en cada uno de los tests han sido:

a) Las producciones ácidas totales (B.A.O) en 1 hora corregidas por el peso ( $\mu\text{mol/h}/100\text{gr}$ ).

b) Niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica (pg/mg).

La hipótesis del apartado 5.A. se ha comprobado en las siguientes situaciones:

1.- A los Grupos A, B y C para comprobar si existen diferencias entre los Grupos

2.- En el Grupo A se emplea para comparar cada una de las semanas entre sí, es decir, si hay diferencias de unas semanas a otras. Esto se realizó en cuanto al B.A.O/peso ( $r=12$ ).

3.- En el Grupo A también se utilizó en el caso de la variable niveles de PG E<sub>2</sub> ( $r=12$ ).

4.- En el Grupo B se emplea para comparar todas las semanas entre sí (0 a 12) para la variable B.A.O/peso ( $r=12$ ).

5.- En el Grupo B se utilizó también en el caso de la variable niveles de PG E<sub>2</sub> ( $r=12$ ).

6.- En el Grupo A incluyendo el Grupo control para las variables B.A.O./peso, y PG E<sub>2</sub> ( $r=13$ ).

7.- En el Grupo B para las variables B.A.O./peso y PG E<sub>2</sub> incluyendo valores del Grupo Control, como si se tratara de una semana más (r=13).

8.- En los Grupos CB, P y H para la variable PG E<sub>2</sub>

9.- En los Grupos C, CB, P y H para la variable PG E<sub>2</sub>.

El motivo fundamental para estos agrupamientos ha sido el de obtener una mayor potencia estadística, que nos permita conseguir una mayor fiabilidad e información de los resultados obtenidos. Efectivamente, la heterogeneidad que presentan los controles en las variables, invalidaría la comparación semana por semana al incluirlos en el ANOVA-1, por lo que se optó, tras consultar con el Departamento de Estadística e Investigación Operativa, con no considerarlos en un primer momento. Una vez confirmado que existen diferencias dentro de cada grupo, y que estas no se pueden atribuir al grupo control, que quedó excluido, ya si se puede incluir el grupo control para realizar de nuevo el ANOVA-1 en cada uno de los Grupos A y B.

#### 5.A.1.- Tamaños muestrales iguales (Método de TUKEY).

Realizado el ANOVA-1, y siendo este significativo, sabemos que existen diferencias entre las medias de las semanas estudiadas, pero no conocemos qué medias son iguales y cuales son diferentes. Con la finalidad de poder conocer si existen diferencias entre las semanas aplicamos el análisis de

la varianza de 1 vía de comparaciones múltiples por parejas; todas las semanas entre sí: Método de TUKEY, por presentar el mismo tamaño muestral.

5.A.2.- Todas las comparaciones con un Control. (Método de DUNNET).

Una vez que hemos comprobado que existen diferencias entre las semanas, y que hemos delimitado las semanas que son diferentes entre sí, nos interesa conocer si estas semanas del postoperatorio son diferentes respecto al grupo de animales no intervenido, GRUPO C (Control). Para ello realizamos comparaciones de todas y cada una de las medias de cada semana con el valor medio de las ratas Control: Método de DUNNET.

Los análisis estadísticos que hemos mencionado con anterioridad se han aplicado para la variable B.A.O. como para la variable PG E<sub>2</sub>.

5.B.- Análisis de la varianza de dos vías (ANOVA-2)

Se ha utilizado para comparar tiempos (semanas 0 a 12) y tratamientos (A, B y C) para las variables B.A.O/peso y Prostaglandina E<sub>2</sub>. Es decir, de proceder así, se tendría una tabla, parecida a la de contingencia con datos por filas y columnas (tiempos y tratamientos); precisamente por esto, por estar los datos clasificados con arreglo a 2 características -filas y columnas- es por lo que la técnica estadísticas se denomina análisis de la varianza de 2 vías.

En nuestro caso, dado que la interacción fue significativa en el ANOVA-2, las comparaciones globales entre tratamientos (grupos A y B) y entre tiempos (semanas), no son válidas en el caso de las dos variables, por lo que se realizó un análisis de la varianza de una vía Grupo por Grupo, siendo la variable de categorización la semana, y dado que existen diferencias significativas tanto en el Grupo A como en el Grupo B;  $p < 0.001$ , se vuelve a realizar un test de TUKEY para comprobar entre qué semanas existen las diferencias.

En la segunda parte de nuestro modelo experimental, es decir, en la que tratamos de comprobar si los principales estimulantes de la secreción ácida gástrica ejercen alguna modificación sobre los niveles de PG E<sub>2</sub> (Grupos CB, P y H); los pasos que hemos seguido son similares, esto es, se realiza primero un análisis de la Varianza de una vía para comprobar si existen diferencias entre los diferentes Grupos, posteriormente se vuelve a realizar otra pero incluyendo en esta última los valores del Grupo CONTROL.

TABLA II.- VOLUMENES INYECTADOS DE PENTAGASTRINA (250 µg/kg)

EN EL RANGO DE PESOS DE 250-300 gr. (0'50 mg + 2'00 ml)

PESO	DO SIS	VOLUMEN	//	PESO	DO SIS	VOLUMEN
250 gr.	62'50 µg	0'25 ml	//	275 gr.	58'75 µg	0'27 ml
251 gr.	62'75 µg	0'25 ml	//	276 gr.	69'00 µg	0'28 ml
252 gr.	63'00 µg	0'25 ml	//	277 gr.	69'25 µg	0'28 ml
253 gr.	63'25 µg	0'25 ml	//	278 gr.	69'50 µg	0'28 ml
254 gr.	63'50 µg	0'25 ml	//	279 gr.	69'75 µg	0'28 ml
255 gr.	63'75 µg	0'25 ml	//	280 gr.	70'00 µg	0'28 ml
256 gr.	64'00 µg	0'26 ml	//	281 gr.	70'25 µg	0'28 ml
257 gr.	64'25 µg	0'26 ml	//	282 gr.	70'50 µg	0'28 ml
258 gr.	64'50 µg	0'26 ml	//	283 gr.	70'55 µg	0'28 ml
259 gr.	64'75 µg	0'26 ml	//	284 gr.	70'75 µg	0'28 ml
260 gr.	65'00 µg	0'26 ml	//	285 gr.	71'00 µg	0'28 ml
261 gr.	65'25 µg	0'26 ml	//	286 gr.	71'25 µg	0'29 ml
262 gr.	65'50 µg	0'26 ml	//	287 gr.	71'50 µg	0'29 ml
263 gr.	65'75 µg	0'26 ml	//	288 gr.	71'75 µg	0'29 ml
264 gr.	66'00 µg	0'26 ml	//	289 gr.	72'00 µg	0'29 ml
265 gr.	66'25 µg	0'26 ml	//	290 gr.	72'25 µg	0'29 ml
266 gr.	66'50 µg	0'27 ml	//	291 gr.	72'50 µg	0'29 ml
267 gr.	66'75 µg	0'27 ml	//	292 gr.	72'75 µg	0'29 ml
268 gr.	67'00 µg	0'27 ml	//	293 gr.	73'00 µg	0'29 ml
269 gr.	67'25 µg	0'27 ml	//	294 gr.	73'25 µg	0'29 ml
270 gr.	67'50 µg	0'27 ml	//	295 gr.	73'75 µg	0'29 ml
271 gr.	67'75 µg	0'27 ml	//	296 gr.	74'00 µg	0'30 ml
272 gr.	68'00 µg	0'27 ml	//	297 gr.	74'25 µg	0'30 ml
273 gr.	68'25 µg	0'27 ml	//	298 gr.	74'50 µg	0'30 ml
274 gr.	68'50 µg	0'27 ml	//	299 gr.	74'75 µg	0'30 ml
				300 gr.	75'00 µg	0'30 ml

TABLA III.- VOLUMENES INYECTADOS DE HISTAMINA (10 mg/kg)  
 EN EL RANGO DE PESOS DE 250-300 gr. (3'00 mg + 1'00 ml)

PESO	DOISIS	VOLUMEN	//	PESO	DOISIS	VOLUMEN
250 gr.	2'50 mg	0'83 ml	//	275 gr.	2'75 mg	0'92 ml
251 gr.	2'51 mg	0'84 ml	//	276 gr.	2'76 mg	0'92 ml
252 gr.	2'52 mg	0'84 ml	//	277 gr.	2'77 mg	0'92 ml
253 gr.	2'53 mg	0'84 ml	//	278 gr.	2'78 mg	0'93 ml
254 gr.	2'54 mg	0'85 ml	//	279 gr.	2'79 mg	0'93 ml
255 gr.	2'55 mg	0'85 ml	//	280 gr.	2'80 mg	0'93 ml
256 gr.	2'56 mg	0'85 ml	//	281 gr.	2'81 mg	0'94 ml
257 gr.	2'57 mg	0'86 ml	//	282 gr.	2'82 mg	0'94 ml
258 gr.	2'58 mg	0'86 ml	//	283 gr.	2'83 mg	0'94 ml
259 gr.	2'59 mg	0'86 ml	//	284 gr.	2'84 mg	0'95 ml
260 gr.	2'60 mg	0'87 ml	//	285 gr.	2'85 mg	0'95 ml
261 gr.	2'61 mg	0'87 ml	//	286 gr.	2'86 mg	0'95 ml
262 gr.	2'62 mg	0'87 ml	//	287 gr.	2'87 mg	0'96 ml
263 gr.	2'63 mg	0'88 ml	//	288 gr.	2'88 mg	0'96 ml
264 gr.	2'64 mg	0'88 ml	//	289 gr.	2'89 mg	0'96 ml
265 gr.	2'65 mg	0'88 ml	//	290 gr.	2'90 mg	0'97 ml
266 gr.	2'66 mg	0'89 ml	//	291 gr.	2'91 mg	0'97 ml
267 gr.	2'67 mg	0'89 ml	//	292 gr.	2'92 mg	0'97 ml
268 gr.	2'68 mg	0'89 ml	//	293 gr.	2'93 mg	0'98 ml
269 gr.	2'69 mg	0'90 ml	//	294 gr.	2'94 mg	0'98 ml
270 gr.	2'70 mg	0'90 ml	//	295 gr.	2'95 mg	0'98 ml
271 gr.	2'71 mg	0'90 ml	//	296 gr.	2'96 mg	0'99 ml
272 gr.	2'72 mg	0'91 ml	//	297 gr.	2'97 mg	0'99 ml
273 gr.	2'73 mg	0'91 ml	//	298 gr.	2'98 mg	0'99 ml
274 gr.	2'74 mg	0'91 ml	//	299 gr.	2'99 mg	1'00 ml
				300 gr.	3'00 mg	1'00 ml

TABLA IV.- VOLUMENES INYECTADOS DE CARBACOL (40 µg/kg)  
 EN EL RANGO DE PESOS DE 250-300 gr. (12'00 µg + 1'00 ml)

PESO	DOSIS	VOLUMEN	//	PESO	DOSIS	VOLUMEN
250 gr.	10'00 µg	0'83 ml	//	275 gr.	11'00 µg	0'92 ml
251 gr.	10'04 µg	0'84 ml	//	276 gr.	11'04 µg	0'92 ml
252 gr.	10'08 µg	0'84 ml	//	277 gr.	11'08 µg	0'92 ml
253 gr.	10'12 µg	0'84 ml	//	278 gr.	11'12 µg	0'93 ml
254 gr.	10'16 µg	0'85 ml	//	279 gr.	11'16 µg	0'93 ml
255 gr.	10'20 µg	0'85 ml	//	280 gr.	11'20 µg	0'93 ml
256 gr.	10'24 µg	0'85 ml	//	281 gr.	11'24 µg	0'94 ml
257 gr.	10'28 µg	0'86 ml	//	282 gr.	11'28 µg	0'94 ml
258 gr.	10'32 µg	0'86 ml	//	283 gr.	11'32 µg	0'94 ml
259 gr.	10'36 µg	0'86 ml	//	284 gr.	11'36 µg	0'95 ml
260 gr.	10'40 µg	0'87 ml	//	285 gr.	11'40 µg	0'95 ml
261 gr.	10'44 µg	0'87 ml	//	286 gr.	11'44 µg	0'95 ml
262 gr.	10'48 µg	0'87 ml	//	287 gr.	11'48 µg	0'96 ml
263 gr.	10'52 µg	0'88 ml	//	288 gr.	11'52 µg	0'96 ml
264 gr.	10'56 µg	0'88 ml	//	289 gr.	11'56 µg	0'96 ml
265 gr.	10'60 µg	0'88 ml	//	290 gr.	11'60 µg	0'97 ml
266 gr.	10'64 µg	0'89 ml	//	291 gr.	11'64 µg	0'97 ml
267 gr.	10'68 µg	0'89 ml	//	292 gr.	11'68 µg	0'97 ml
268 gr.	10'72 µg	0'89 ml	//	293 gr.	11'72 µg	0'98 ml
269 gr.	10'76 µg	0'90 ml	//	294 gr.	11'76 µg	0'98 ml
270 gr.	10'80 µg	0'90 ml	//	295 gr.	11'80 µg	0'98 ml
271 gr.	10'84 µg	0'90 ml	//	296 gr.	11'84 µg	0'99 ml
272 gr.	10'88 µg	0'91 ml	//	297 gr.	11'88 µg	0'99 ml
273 gr.	10'92 µg	0'91 ml	//	298 gr.	11'92 µg	0'99 ml
274 gr.	10'96 µg	0'91 ml	//	299 gr.	12'96 µg	1'00 ml
				300 gr.	12'00 µg	1'00 ml

### **III. RESULTADOS**

## 1.- RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS DE QUIMISMO GASTRICO BASAL Y DE NIVELES DE PROSTAGLANDINA E<sub>2</sub>

Para exponer los resultados obtenidos en el estudio, primero analizaremos los valores resultantes en los grupos A, B, C, CB, P y H. Después haremos un estudio intragrupo de esos valores en los grupos A y B. Finalmente realizaremos el análisis definitivo, comparando los resultados entre los grupos A, B y C para todas las variables (B.A.O. y PG E<sub>2</sub>), y C, CB, P y H en la variable Prostaglandina E<sub>2</sub>, es decir, haremos un estudio intergrupos. En definitiva, las variables analizadas han sido:

- 1.- Producción ácida total en condiciones basales (B.A.O), corrigiéndose su valor por cada 100 gr. de peso (B.A.O/PESO o B.A.O/100gr.). Se expresa en  $\mu\text{moles/h/100gr}$ .
- 2.- Niveles de Prostaglandina E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago. Se expresa en pg/mg.

### 1.A.- RESULTADOS

#### 1.A.1.- Grupo C (Control)

Los valores obtenidos por la variable B.A.O/100 gr. oscilan entre 21'74 y 27'61  $\mu\text{moles/h/100gr}$ . ( $\bar{x}=25'817 \pm 1'790$ ), y los valores correspondientes a la Prostaglandina E<sub>2</sub> variaron entre 190'65 y 248'18 pg/mg ( $\bar{x}=221'187 \pm 18'802$ )

En las TABLAS VI y VII y en las GRAFICAS 1 y 2 se muestran dichos valores, reflejándose además, las concentraciones hidrogeniónicas en mmoles/l, las producciones ácidas corregidas por el peso expresadas en  $\mu$ moles/h en cada uno de los animales que configuran este grupo.

#### 1.A.2.- Grupo A (VGP + TL).

En la TABLA VIII y GRAFICA 3 figuran los valores individuales del B.A.O una vez corregidos por el peso, además de las concentraciones hidrogeniónicas (en mmoles/l), el peso en gramos de cada rata y los valores medios y desviaciones típicas.

Las TABLAS IX, X y la GRAFICA 4 recogen los valores correspondientes a las concentraciones de Prostaglandina E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago de cada una de las semanas postoperatorias.

#### 1.A.3.- Grupo B (VGP + TL + INDOMETACINA)

De forma similar a lo expuesto con anterioridad para el grupo A, la TABLA XI muestra los valores de la producción ácida total postoperatoria corregida por el peso junto con sus valores medios y desviaciones típicas. Estos valores también se encuentran ilustrados en la GRAFICA 5.

De igual modo, en las TABLAS XII, XIII y en la GRAFICA 6 se exponen los niveles de Prostaglandina E<sub>2</sub> de la mucosa gástrica correspondientes a este grupo B.

La TABLA XIV muestra los B.A.O./peso de los GUPOS A y B. La TABLA XV muestra conjuntamente los niveles de PG E<sub>2</sub> de estos mismos GRUPOS. En las GRAFICAS 7 y 8 se ilustran los dos variables de ambos GRUPOS.

#### 1.A.4.- Grupo P (Pentagastrina).

Este grupo constituido por diez animales presenta unos valores de Prostaglandina E<sub>2</sub>, que oscilan entre 258'74 y 324'26 pg/mg ( $\bar{x}=290'831 \pm 19'456$ ), los valores de la variable B.A.O./100 gr. se mantuvieron entre 156'69 y 173'68  $\mu\text{moles/h/100 gr}$  ( $\bar{x}=163'35 \pm 5'42$ )

Todos estos datos (B.A.O./Peso y PG E<sub>2</sub>) quedan recogidos en las TABLAS XVI y XVII y GRAFICAS 9 y 10, aunque sólo consideraremos los valores referentes a la Prostaglandina E<sub>2</sub>, ya que lo que pretendemos investigar es la influencia de los principales estimulantes de la secreción ácida gástrica (pentagastrina, carbacol e histamina) sobre los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago.

#### 1.A.5.- Grupo H (Histamina).

Al igual que el anterior, este grupo sólo lo componen diez animales, y presenta unos valores referente a la variable B.A.O./100 gr varían entre 80'38 y 98'18  $\mu\text{moles/h/100 gr}$ , mientras que los de PG E<sub>2</sub> lo hacen entre 299'87 y 368'41 pg/mg.

Las TABLAS XVIII y XIX y GRAFICAS 11 y 12 recogen los datos de ambas

variables correspondiente a este grupo, pero sólo nos interesan los referentes a la PG E<sub>2</sub>.

#### **1.A.6.- Grupo CB (Carbacol).**

Este Grupo, también constituido por diez animales presenta unos niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica que oscila entre 401'91 y 488'311 pg/ng (  $\bar{x}=435'643 \pm 25'349$ ), mientras que la variable B.A.O./100 gr. lo hace entre 174'54 y 199'89  $\mu\text{moles/h/100 gr}$  ( $\bar{x}=190'72 \pm 6'81$ ).

Estos valores se recogen en las TABLAS XX y XXI y GRAFICAS 13 y 14, si bien es verdad que sólo utilizaremos los correspondientes a PG E<sub>2</sub>.

Finalmente, y puesto que nos interesa comprobar el comportamiento que los niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago tras VGP, hemos recogido en la TABLA XXII y en la GRAFICA 15 los valores correspondientes a la variable PG E<sub>2</sub> de los GRUPOS C, P, H y CB.

#### **1.B.- ESTUDIOS COMPARATIVOS. ANOVA 1 ENTRE GRUPOS. VALORACIONES ESTADISTICAS.**

El primer paso consiste en comprobar si existen diferencias entre los tres grupos (A, B y C) tanto para la variable B.A.O./PESO como para la variable PG E<sub>2</sub>. En caso de que el test no fuera significativo, el estudio habría concluido, pudiéndose afirmar que la VGP no induce modificaciones ni en la producción basal de ácido ni en la concentración de PG E<sub>2</sub> de la

mucosa gástrica.

Los test estadísticos fueron realizados en el Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada aplicando un paquete informático siendo los resultados:

### 1.B.1. Variable B.A.O.

	GRUPO CONTROL	GRUPO A	GRUPO B
Media-----	25'817	12'433	18'076
Des. Est.---	1'790	3'950	5'677
Casos-----	10	60	60

#### ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	G. L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Grupo -----	1985'2927	2	992'6465	44'21	< 0'001
Error -----	2851'2137	127	22'4505		

WELCH -----	2, 43	152'03	< 0'001
LEVENE -----	2, 127	1'77	N.S.

El paquete informático aplica directamente un test para comprobar la homogeneidad de las varianzas (Test de LEVENE), y en el supuesto de que no sea significativo aplica el test de WELCH.

En este caso el Test de LEVENE no es significativo, lo que nos indica

que las varianzas son homogéneas. Aplicado el ANOVA-1, este también es muy significativo, es decir, existen diferencias entre los Grupos A, B y C para la variable B.A.O. En realidad una ligera valoración visual de los resultados en los diferentes Grupos ya nos indicaría la existencia de esta diferencia entre ellos, ya que se puede apreciar fácilmente como los datos del Grupo Control son muy superiores al del resto de los Grupos, lo que indica que la VGP (Grupo A) induce un importante descenso de la capacidad de secreción ácida del estómago, hecho que es lógico si consideramos que con esta intervención quirúrgica se elimina unos de los principales estimulantes de la secreción gástrica, esto es, la influencia del nervio vago.

#### 1.B.2. Variable PG E<sub>2</sub>.

En este caso el test de LEVENE es significativo ( $p < 0'001$ ) lo que indica que las varianzas no son homogéneas, por lo que se aplica el Test de WELCH que también es muy significativo ( $p < 0'001$ ), lo que indica que la VGP también induce modificaciones en los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago. En este caso la gran diferencia que se puede apreciar reside en el Grupo B, hecho que no resulta extraño si tenemos en cuenta que las ratas de este Grupo se han tratado previamente con Indometacina (5 mg/kg), que es un potente inhibidor de la síntesis de los derivados del ácido araquidónico. Lo importante sería comprobar si la diferencia que demuestra el análisis de la Varianza se debe sólo al Grupo B, o también es participe el Grupo A, que sólo está sometido a VGP, sin tratamiento previo con indometacina.

---

	GRUPO CONTROL	GRUPO A	GRUPO B
Media-----	221'187 -----	362'708 -----	46'334 -----
Des. Est.---	18'802 -----	75'650 -----	10'679 -----
Casos-----	10 -----	60 -----	60 -----

---

## ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	G. L.	NEDIA DE CUADRADOS	F	P
Grupo ----	3005350'0000 -----	2 -----	1'5206 -----	44'21 --	< 0'001
Error ----	347560'6581 -----	127 -----	2736'6981		

---

WELCH -----	2, 23 -----	871'27 --	< 0'001
LEVENE -----	2, 127 -----	33'15 ---	< 0'001

---

## 1.C.- ANALISIS DE LA VARIANZA DE DOS VIAS.

Con el test anterior hemos demostrado que los Grupos A, B y C son diferentes para la variable B.A.O. y para la variable PG E<sub>2</sub>, sin embargo para conocer a qué se deben estas diferencias es necesario aplicar un análisis de la Varianza de dos vías, en el que las variables de categorización son GRUPO y SEMANA.

## 1.C.1. Variable B.A.O./100 gr.

Realizamos en primer lugar el test de LEVENE para comprobar la homogeneidad de las varianzas, y para las variables de categorización Grupo y Semana es significativo ( $p < 0'001$  y  $p < 0'01$  respectivamente), sin embargo, para la variable Interacción no es significativo ( $p > 0'87$ ).

Aplicado el test podemos comprobar que existen diferencias significativas tanto para el Grupo (como cabía esperar, pues el ANOVA-1 ya nos dió significativo)  $p < 0'001$ , como para las variables de categorización Semana ( $p < 0'001$ ) e Interacción ( $p < 0'001$ ). Por tanto ya sabemos que existen diferencias entre los Grupos A y B y entre la semanas, no obstante, la interacción de ambas variables es significativa, por lo que no podemos sacar conclusiones globales, y tenemos que realizar análisis de la varianza de una vía Grupo por Grupo.

Los resultados vienen reflejados en las siguientes tablas:

SEMANA	GRUPO A			GRUPO B		
	X	S.D	N	X	S.D.	N
0	0'336	0'094	5	0'348	0'043	5
1	11'010	0'022	5	17'742	1'163	5
2	12'350	0'722	5	17'864	1'524	5
3	12'256	0'661	5	18'250	1'011	5
4	12'988	0'795	5	18'608	1'442	5
5	13'766	0'828	5	19'896	0'983	5
6	14'078	0'564	5	20'840	0'677	5
7	15'928	0'484	5	21'834	1'053	5
8	15'440	0'646	5	21'632	1'284	5
9	14'032	0'883	5	21'234	1'476	5
10	13'602	0'559	5	19'342	1'601	5
12	13'406	0'914	5	19'322	1'647	5

B.A.O./peso. GRUPO A y B.

## ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	G. L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Grupo	955'4164	1	955'4164	937'96	< 0'001
Semana	2631'0706	11	239'1982	234'82	< 0'001
Interacción	93'5220	11	8'5020	8'35	< 0'001
Error	97'7865	96	1'0186		

## BROWN-FORSYTHE

Grupo	1, 59	937'96	< 0'001
Semana	1, 59	234'82	< 0'001
Interacción	1, 59	8'35	< 0'001

## LEVENE

Grupo	1, 96	15'94	< 0'001
Semana	11, 96	2'21	< 0'019
Interacción	11, 96	0'54	< 0'872

1.C.2. Variable Prostaglandina E<sub>2</sub>

Para esta variable hemos seguido el mismo esquema que para la variable B.A.O./100 gr. Exponemos en primer lugar los resultados obtenidos, para, a continuación, reflejar los datos obtenidos en el análisis de la Varianza de dos vías:

En este caso la simple observación de los resultados es suficiente para apreciar la notable diferencia que existe entre los valores de PG E<sub>2</sub> del Grupo A y del Grupo B.

SEMANA	GRUPO A			GRUPO B		
	X	S. D	N	X	S. D.	N
0	218'190	14'613	5	31'142	5'163	5
1	315'178	13'790	5	37'302	3'576	5
2	319'016	16'155	5	37'276	3'893	5
3	323'524	16'087	5	41'868	3'492	5
4	327'870	19'225	5	39'922	2'882	5
5	346'668	20'862	5	44'680	6'118	5
6	369'906	17'364	5	43'340	5'993	5
7	369'836	14'052	5	43'858	5'905	5
8	476'880	11'496	5	58'948	3'203	5
9	498'270	13'574	5	64'084	4'450	5
10	399'716	19'545	5	60'256	3'441	5
12	397'446	7'749	5	48'330	5'000	5

PG E<sub>2</sub>. GRUPOS A y B.

No obstante realizaremos el Análisis de la Varianza de dos vías para las diferentes variables, cuyos resultados se muestran en el siguiente cuadro:

## ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	G. L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Grupo	3002784'8415	1	3002784'8415	622270'52	< 0'001
Semana	205841'4798	11	18712'8618	138'79	< 0'001
Interacción	125593'5824	11	11417'5984	84'68	< 0'001
Error	12943'8971	96	134'8323		

## BROWN-FORSYTHE

Grupo	1, 47	22270'55	< 0'001
Semana	11, 47	138'79	< 0'001
Interacción	11, 47	84'68	< 0'001

## LEVENE

---

Grupo	-----	1, 96	-----	52'75	---	< 0'001
Semana	-----	11, 96	-----	0'60	---	< 0'8267
Interacción	-----	11, 96	-----	0'66	---	< 0'7683

---

Para la variable PG E<sub>2</sub>, el test de LEVENE vuelve a indicarnos que las varianzas no son homogéneas en el caso de la variable Grupo, mientras que para las variables Semana e Interacción sí existe homogeneidad de varianzas. Al aplicar el test, este vuelve a dar muy significativo para todas las variables de categorización ( $p < 0'001$ ). Esta positividad del test indica que existen diferencias para la variables PG E<sub>2</sub> tanto entre los Grupos, cosa que ya conocíamos, pues el ANOVA-1 nos dió significativo con anterioridad, como para la semana, no obstante, y como nos ocurrió para la variable B.A.O./100 gr., la interacción también ha sido muy significativa, lo que no nos permite obtener conclusiones generales, y nos obliga a realizar ANOVA-1 Grupo por Grupo.

## 1.D. ANOVA-1 INTRAGRUPPO.

Tras consultar con el Departamento de Estadística e Investigación Operativa, en este análisis se decidió excluir por razones estadísticas y valorativas, los animales del Grupo CONTROL, ya que la heterogeneidad que presentaban en relación al resto de los animales, invalidaría la comparación semana a semana, perdiéndose potencia estadística y, por tanto, información. Es por esto que, en primer lugar realizamos un ANOVA-1 sin

incluir los animales del Grupo CONTROL. Una vez obtenida información de las diferencias entre las semanas de cada Grupo, ya si se pueden incluir los animales del Grupo CONTROL con objeto de que podamos realizar la comparación de todas y cada una de las semanas de cada Grupo con los animales del Grupo CONTROL. Las ratas del Grupo CONTROL se dividieron aleatoriamente en dos subgrupos de 5 animales, cada uno de los cuales se introducen en el Grupo A y B para que coincidan los tamaños muestrales, es decir, al quedar incluidas como un semana, es conveniente, por razones estadísticas, que tenga el mismo tamaño que el resto de las semanas, esto es, 5 animales.

Los pasos seguidos en el estudio de cada Grupo son:

1. ANOVA-1 sin incluir animales del Grupo CONTROL.
2. Si da significativo, indica que existen diferencias entre las semanas, por lo que aplicamos el Test de TUKEY de comparaciones múltiples por parejas para conocer qué semanas se diferencian entre sí.
3. ANOVA-1 incluyendo el Grupo CONTROL como si se tratara de una semana más.
4. Si da significativo, indica que existen diferencias entre las semanas, por lo que aplicamos el Test de DUNNET de comparaciones de todas las semanas con el Grupo CONTROL.

## I.D.1.- Grupo A (VGP + TL)

## I.D.1.a. Variable B.A.O./100 gr.

Con este cálculo podemos conocer el efecto que la VGP induce sobre la capacidad de secreción ácida gástrica de la rata en un periodo postoperatorio de 12 semanas.

SEMANA	GRUPO A		
	X	S.D.	N
0	0'336	0'094	5
1	11'010	0'922	5
2	12'350	0'722	5
3	12'256	0'661	5
4	12'988	0'795	5
5	13'766	0'828	5
6	14'078	0'564	5
7	15'928	0'484	5
8	15'440	0'646	5
9	14'032	0'883	5
10	13'602	0'559	5
12	13'406	0'914	5

B.A.O./100 gr. ( $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ )

Los resultados muestran un nivel muy bajo de secreción ácida gástrica en la semana 0 (mismo día de la intervención) ( $x=0'336$ ), lo que demuestra que la vagotomía se ha realizado correctamente. Posteriormente se va produciendo, a partir de la semana 1 ( $x=11'01$ ), un progresivo incremento hasta alcanzar un valor máximo en la semana 7 ( $x=15'928$ ), para volver a

descender ligeramente en las siguientes semanas.

Realizamos a continuación un ANOVA-1 para saber si existen diferencias entre las diferentes semanas:

---

ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Semana	896'5928	11	81'5084	162'17	<0'001
Error	24'1249	48	0'5026		
<hr/>					
WELCH		11, 18		1214'21	<0'001
LEVENE		11, 48		0'98	>0'47

---

El test de LEVENE muestra que las varianzas son homogéneas. Realizado el Análisis de la Varianza de una vía podemos comprobar que las semanas son diferentes entre sí ( $p < 0'001$ ). Ahora que sabemos que existen diferencias necesitamos realizar el test de TUKEY (comparación múltiple por parejas) para conocer qué semanas son diferentes entre sí.

Los resultados del Test de TUKEY se reflejan en la siguiente tabla y podemos apreciar como la semana 0 presenta el B.A.O./100 gr. más bajo de todas las semanas y es menor de forma significativa ( $p < 0'001$ ) a todas las demás. Como ya mencionamos con anterioridad esto indica que la VGP se realizó de forma satisfactoria. Hemos ordenado de menor a mayor todas las semanas y hemos subrayado las que no muestran diferencias significativas entre sí con el fin de que resulte más fácil interpretar los resultados:

-----  
 0 1 3 2 4 12 10 5 9 6 8 7  
 -----  
 -----  
 -----  
 -----

Básicamente podemos comprobar la existencia de un pico en las semanas 7 y 8, que es superior al resto de las semanas de forma estadísticamente significativa, más tarde se aprecia la existencia de un conjunto de semanas en las que la capacidad de secreción ácida que es similar, y que se corresponde con las semanas 4, 5, 6, 9, 10 y 12; finalmente encontramos unos niveles muy inferiores en la semana 0, que como ya indicamos significa que la vagotomía fue efectiva y correcta. Podemos, por tanto, resumir que, la VGP induce un descenso en la capacidad de secreción gástrica, que llega a anularse casi por completo en la semana 0, y que se va recuperando de manera progresiva conforme transcurre el tiempo hasta alcanzar un pico en las semanas 7 y 8, para volver a descender en las semanas posteriores (9, 10 y 12) hasta unos niveles similares a los que tenía el animal antes de alcanzar los valores máximos de las semanas 7 y 8, es decir unos valores similares a los que presenta en las semanas 5 y 6.

El siguiente cuadro ilustra los resultados obtenidos al aplicar el Test de TUKEY de comparación múltiple por parejas de todas las semanas entre sí.

## TEST DE TUKEY

\*\*\*  $\Rightarrow p < 0.01$ \*\*  $\Rightarrow p < 0.05$ \*  $\Rightarrow p < 0.10$ 

no aplicamos ningún signo cuando la significación es mayor del 10%.

SEMANA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
0		***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
1	***				***	***	***	***	***	***	***	***
2	***						**	***	***	**		
3	***					*	**	***	***	**		
4	***	***						***	***			
5	***	***		*				***	**			
6	***	***	**	**				***				
7	***	***	***	***	***	***	***			***	***	***
8	***	***	***	***	***	**					***	***
9	***	***	**	**				***				
10	***	***						***	**			
12	***	***						***	**			

1.D.1.b. Variable PG E<sub>2</sub>.

Con este estudio vamos a comprobar el efecto que la VGP ejerce sobre los niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica. El método seguido es similar al anterior, es decir, primero realizamos una descripción de los datos para más tarde realizar el ANOVA-1, que si da significativo requerirá que

realicemos el test de TUKEY, para comprobar qué semanas son diferentes estadísticamente entre sí.

Como ya se comentó con anterioridad, no incluimos en un principio los valores de las ratas Control para que no interfieran el test, dada la diferencia existente con muchas de las semanas estudiadas del Grupo A.

SEMANA	GRUPO A		
	X	S.D.	N
0	208'190	14'613	5
1	315'178	13'790	5
2	319'016	16'155	5
3	323'524	16'087	5
4	327'870	19'225	5
5	346'668	20'826	5
6	369'906	17'364	5
7	369'836	14'052	5
8	476'880	11'496	5
9	498'270	13'574	5
10	399'716	19'545	5
12	397'446	7'749	5

Niveles de PG E<sub>2</sub> (pg/mg).

Al igual que ocurrió con el B.A.O./100 mg., se puede apreciar un incremento progresivo desde la semana 0 (208 pg/mg) hasta alcanzar un pico en las semanas 8 y 9 (476 y 498 pg/mg, respectivamente) y volver a descender en las semanas 10 y 12. Estos datos sugieren que en el transcurso del postoperatorio, la mucosa gástrica va aumentando su capacidad de síntesis de PG E<sub>2</sub>, y lo hace de forma muy notable, ya que en las semanas

donde alcanza los valores más altos (semanas 8 y 9), estos son mayores del 100% de los que presentan en el mismo día de la intervención.

## ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Semana	325707'4375	11	29609'7656	119'00	<0'001
Error	11942'9576	48	248'8116		
WELCH		11, 19		117'55	<0'001
LEVENE		11, 48		0'63	>0'79

El test de LEVENE ( $p > 0'79$ ) demuestra que las varianzas son homogéneas. El Análisis de la Varianza es significativo ( $p < 0'001$ ), lo que es indicativo de que existen diferencias entre las diferentes semanas, por lo que el siguiente paso es realizar el test de TUKEY, para comprobar qué semanas son diferentes entre sí.

El cuadro que se expone a continuación muestra los resultados del Test de comparaciones múltiples por parejas:

## TEST DE TUKEY

\*\*\*  $\Rightarrow p < 0'01$

\*\*  $\Rightarrow p < 0'05$

\*  $\Rightarrow p < 0'10$

no aplicamos ningún signo cuando la significación es mayor del 10%.

SEMANA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
0		xxx										
1	xxx						xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
2	xxx						xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
3	xxx						xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
4	xxx						xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx
5	xxx								xxx	xxx	xxx	xxx
6	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx				xxx	xxx		
7	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx				xxx	xxx		
8	xxx			xxx	xxx							
9	xxx			xxx	xxx							
10	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx			xxx	xxx		
12	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx			xxx	xxx		

9 8 10 12 6 7 5 4 3 2 1 0

Con este esquema podemos comprobar que existe un primer valor correspondiente a la semana 0 (208 pg/mg) que es diferente de todos los demás de forma significativa. Posteriormente se va produciendo un incremento progresivo en el contenido de PG E<sub>2</sub> de la mucosa gástrica hasta alcanzar un pico en las semanas 8 (476 pg/mg) y 9 (498 pg/mg). Entre estos dos valores extremos podemos observar dos mesetas; una que incluye desde la semana 1 (315 pg/mg) hasta la 5 (346 pg/mg) y otra que incluye las semanas 6, 7, 10 y 12, es decir, las anteriores y posteriores al pico. Básicamente los animales van incrementando los niveles de PG E<sub>2</sub> desde la semana 0, que presenta los valores más bajos, después encontramos un bloque que se corresponde con las semanas 1, 2, 3, 4 y 5, que son mayores

**1.D.2. GRUPO B (VGP + TL + INDOMETACINA).**

Este Grupo se diferencia del Grupo A en que hemos inyectado a las ratas indometacina (5 mg/kg.) antes de su estudio, de esta manera pretendemos conocer el efecto que posee el bloqueo de la síntesis de PG E<sub>2</sub> sobre la capacidad de secreción ácida gástrica.

**1.D.2.a. Variable B.A.O./100 gr.**

Básicamente empleamos la misma mecánica que hemos utilizado en el estudio del Grupo A, es decir, exponemos los resultados obtenidos, aplicamos el análisis de la varianza de una vía, que si da significativo, obliga a realizar el test de TUKEY para determinar cuales son las semanas que se diferencian entre sí. En un primer estudio excluimos los datos de las ratas CONTROL para que no interfieran con los datos obtenidos en este Grupo, dada la manifiesta diferencia que presentan con algunas de las semanas de este Grupo.

SEMANA	X	S.D.	N
0	0'348	0'043	5
1	17'742	1'163	5
2	17'864	1'524	5
3	18'250	1'011	5
4	18'608	1'442	5
5	19'986	0'983	5
6	20'840	0'677	5
7	21'834	1'053	5
8	21'632	1'284	5
9	21'234	1'476	5
10	19'342	1'601	5
12	19'322	1'647	5

B.A.O. ( $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ ).

Podemos apreciar, al igual que ocurría con el Grupo A, que la semana 0 muestra unos valores muy bajos respecto al resto de las semanas ( $x=0'348$ ), hecho indictivo de que la VGP se realizó correctamente, posteriormente se va produciendo un incremento progresivo desde la semana 1 ( $x=17'742$ ) hasta la semana 7 (21'834) donde alcanza el valor máximo, y más tarde vuelve a disminuir hasta la semana 12 ( $x=19'322$ ).

ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Semana	1827'9978	11	165'1816	108'29	<0'001
Error	73'6616	48	1'5346		
WELCH		11, 17		1069'59	<0'001
LEVENE		11, 48		1'52	>0'154

El test de LEVENE indica que las varianzas son homogéneas ( $p > 0.10$ ). El Análisis de la Varianza de una vía es muy significativo ( $p < 0.001$ ), por lo que tenemos que realizar el test de TUKEY para comprobar qué semanas son las que se diferencian entre sí.

TEST DE TUKEY

SEMANA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
0		***	***	***	***	***	***	***	***	***	***	***
1	***						**	***	***	***		
2	***						**	***	***	***		
3	***						*	***	***	**		
4	***							***	**	*		
5	***											
6	***	**	**	*								
7	***	***	***	***	***						*	*
8	***	***	***	***	**							
9	***	***	***	**	*							
10	***							*				
12	***							*				

\*\*\*  $\Rightarrow p < 0.01$

\*\*  $\Rightarrow p < 0.05$

\*  $\Rightarrow p < 0.10$

no aplicamos ningún signo cuando la significación es mayor del 10%.

7 8 9 6 5 10 12 4 3 2 1 0

Hemos ordenado de mayor a menos los datos obtenidos y podemos apre-

ciar un valor mínimo en la semana 0 que se diferencia estadísticamente con el resto de las semanas, un bloque que incluye las semanas 1, 2, 3, 4, 10 y 12 que no se diferencian entre sí, pero sí lo hacen con la semana 0 y el otro bloque constituido por las semanas 5, 6, 7, 8 y 9.

Estos datos son indicativos de la disminución de la capacidad de secreción gástrica después de realizar la VGP. En el tiempo postoperatorio estudiado encontramos una anulación casi completa de la capacidad de secreción ácida en la semana 0, en las semanas 1, 2, 3, 4, 10 y 12 presentan un B.A.O. similar entre ellas y mayor que el de la semana 0, y en el resto de las semanas (5, 6, 7, 8 y 9) es donde presenta los niveles más altos. Parece ser por tanto que el empleo de la Indometacina aminora las diferencias entre las semanas, si bien los resultados son superiores a los que presentan los animales que no han recibido la Indometacina (Grupo A).

#### 1.D.2.b. Variable PG E<sub>2</sub>

Este estudio tiene como principal justificación, el hecho de comprobar que la administración de indometacina ha sido efectiva. Realmente este Grupo aporta poco datos pues ya esperamos obtener unos niveles de PG E<sub>2</sub> muy inferiores a los obtenidos en el Grupo CONTROL y en el Grupo A, pero, precisamente por eso, nos sirve para comprobar que la administración de Indometacina ha sido eficaz. No obstante, hemos continuado con la misma dinámica de los otros Grupos, es decir, aplicamos el ANOVA-1, y si es significativo, realizamos el test de TUKEY.

Volvemos a encontrar la tendencia que mostraban los estudios anteriores, es decir, un nivel más bajo en la semana 0 (3'142  $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ ) que va aumentando progresivamente a lo largo de las semanas del postoperatorio hasta alcanzar el nivel más alto en la semana 9 (64'084  $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ ), y después descienden hasta la última semana de estudio. Lo más llamativo es la gran diferencia respecto a los niveles de PG E<sub>2</sub> que presentaban los animales del Grupo CONTROL y del grupo A, fenómeno que cabía esperarse pues, precisamente este Grupo B se caracteriza por haber sometido a las ratas al efecto de la Indometacina (5mg/kg.) que ha bloqueado la síntesis de PG E<sub>2</sub>

GRUPO B			
SEMANA	X	S. D.	N
0	31'142	5'163	5
1	37'302	3'576	5
2	37'276	3'893	5
3	41'868	3'492	5
4	39'922	2'882	5
5	44'680	6'113	5
6	43'340	5'905	5
7	48'858	5'905	5
8	58'948	3'203	5
9	64'084	4'450	5
10	60'256	3'441	5
12	48'330	5'000	5

PG E<sub>2</sub> (pg/mg.).

ANÁLISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Semana	5727'6563	11	520'6960	24'97	<0'001
Error	1000'9395	48	20'8529		
WELCH		11, 19		25'31	<0'001
LEVENE		11, 48		0'60	>0'818

El test de LEVENE ( $p > 0.8$ ) muestra que las varianzas son homogéneas. El Análisis de la Varianza de una vía es muy significativo ( $p < 0.001$ ), indicando que existen diferencias entre las semanas, por lo que hay que utilizar el test de TUKEY para delimitar qué semanas son diferentes entre sí.

TEST DE TUKEY

SEMANA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12
0				**		***	***	***	***	***	***	***
1								**	***	***	***	**
2								**	***	***	***	**
3	**								***	***	***	
4									***	***	***	
5	***								***	***	***	
6	***								***	***	***	
7	***	**	**						*	***	**	
8	***	***	***	***	***	***	***	*				**
9	***	***	***	***	***	***	***	***				***
10	***	***	***	***	***	***	***	**				***
12	***	**	**						**	***	***	

\*\*\*  $\Rightarrow p < 0'01$

\*\*  $\Rightarrow p < 0'05$

\*  $\Rightarrow p < 0'10$

no aplicamos ningún signo cuando la significación es mayor del 10%.

9 10 8 7 12 5 6 3 4 1 2 0

En este caso, la indometacina ha suavizado bastante las diferencias que encontrábamos en esta misma variable del Grupo A. Podemos apreciar la existencia de un primer bloque que incluye las semanas 0, 1, 2 y 4; un segundo bloque entre las que no existen diferencias compuesto por las semanas 3, 4, 5, 6, 7 y 12; y un tercer conjunto de semanas que muestran los valores más altos, y que corresponde a las semanas 8, 9 y 10. En definitiva volvemos a encontrar un pico que aparece alrededor de las semanas 8, 9 y 10, pero ahora las diferencias del resto de las semanas no es tan pronunciada, de hecho, la semana 0 ya no muestra diferencias significativas con otras semanas (1, 2 y 4).

#### 1.E. ANOVA-1 INTRAGRUPO (CON CONTROL).

Como ya especificamos en otro apartado (I.D.I.a., pag 317), la diferencia que existía entre los animales del Grupo CONTROL y los animales de

algunas de las semanas de los otros Grupos impedía que pudieramos incluirlos en los ANOVA-1 intragrupo que hemos realizado con anterioridad, para evitar que pudieran interferir en los resultados, y, por tanto, falsear las posibles conclusiones. No obstante, lo más interesante es comparar los resultados de cada uno de los Grupos con los animales del Grupo CONTROL, y para esto, una vez consultado el Departamento de Estadística e Investigación Operativa, decidimos dividir los 10 animales que componen el Grupo CONTROL en dos subgrupos de 5 e incluirlos en cada uno de los Grupos A y B, como si se tratara de una semana más de estudio. A estos nuevos Grupos así conformados les llamaremos AC y AB respectivamente. El AC se compone, por tanto, de los 60 que ya lo constituían más los 5 datos de los animales impares del Grupo CONTROL; el Grupo BC se compone también de 65 animales: los 60 que ya lo conformaban más los 5 animales pares del Grupo CONTROL

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

Al analizar los resultados de este nuevo Grupo podremos conocer el comportamiento, tanto de la capacidad de secreción ácida como del contenido de PG E<sub>2</sub>, de los animales sometidos a VGP que ahora sí podrán compararse con el Grupo CONTROL (que entra a formar parte como una semana más). A esta semana la llamaremos semana C.

En este caso aplicaremos el análisis de la varianza de una vía y si es significativo realizaremos el test de DUNNETT (comparación de todas las muestras con el CONTROL). En realidad cabe esperar que en todos los casos sean significativos, pues si antes lo fueron, ahora que introducimos una

semana más, que además difiere bastante con algunas semanas, lo será con mucho más motivo.

### I.E.I.a. Variable B.A.O./100 gr.

Continuaremos con el mismo sistema empleado en los apartados anteriores, expondremos en primer lugar los resultados, aplicaremos el ANOVA-1 y finalmente realizaremos el test de DUNNETT.

SEMANA	X	GRUPO AC	
		S.D.	N
C	25'954	1'218	5
0	0'336	0'094	5
1	11'010	0'922	5
2	12'350	0'722	5
3	12'256	0'661	5
4	12'988	0'795	5
5	13'766	0'828	5
6	14'078	0'564	5
7	15'928	0'484	5
8	15'440	0'646	5
9	14'032	0'883	5
10	13'602	0'559	5
12	13'406	0'914	5

B.A.O./100 gr.

Podemos apreciar un gran descenso en la capacidad de secreción gástrica en los animales estudiados en la semana 0 (0'336  $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ ) respecto al CONTROL (25'954  $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ ), supone un descenso de un 98'70%, lo que es indicativo de que la técnica quirúrgica se ha realizado

correctamente. En el resto de las semanas observamos un incremento progresivo del B.A.O. hasta alcanzar un nivel máximo en la semana 7 (15'928  $\mu\text{mol/h}/100 \text{ gr.}$ ), que sigue siendo muy inferior al que muestran las ratas CONTROL. Por lo tanto, los animales operados presentan una gran disminución en la capacidad de secreción ácida gástrica respecto a los del Grupo CONTROL.

El análisis de la Varianza muestra los siguientes resultados:

ANÁLISIS DE LA VARIANZA					
FUENTE	SUMA DE CUADRADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Semana	1740'4070	11	145'0339	250'94	<0'001
Error	30'0544	52	0'5780		
WELCH		12, 19		1215'33	<0'001
LEVENE		12, 52		0'98	>0'477

El test de LEVENE muestra que las varianzas son homogéneas ( $p > 0'10$ ). El Análisis de la Varianza es muy significativo ( $p < 0'001$ ). Esto indica que las medias son diferentes y aplicamos el test de DUNNETT para comparar todas las medias contra la del Grupo CONTROL.

Podemos comprobar que todas las semanas difieren de forma significativa respecto al CONTROL, con lo que podemos concluir que la VGP induce un descenso en la capacidad de secreción gástrica de la rata, hecho que, por otra parte, resulta lógico si pensamos que eliminamos uno de los principales elementos estimulantes de la función de la mucosa gástrica como es el nervio vago. Sin embargo, un estudio más detallado revela que en la

-----

semana 0 se produce un descenso mucho más marcado, un 98'70% como ya indicamos, mientras que en el resto de las semanas el descenso no es tan pronunciado, aunque la diferencia de todas ellas es estadísticamente significativa con la CONTROL.

## TEST DE DUNNETT.

SEMANA	MEDIA	TAMAÑO	CONTROL
0	0'34	5	p<0'01
1	11'01	5	p<0'01
2	12'35	5	p<0'01
3	12'26	5	p<0'01
4	12'99	5	p<0'01
5	13'77	5	p<0'01
6	14'08	5	p<0'01
7	15'93	5	p<0'01
8	15'44	5	p<0'01
9	14'03	5	p<0'01
10	13'60	5	p<0'01
12	13'41	5	p<0'01

I.E.1.b. Variable PG E<sub>2</sub>

Estudiaremos si la VGP induce alguna modificación sobre el contenido de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago en un periodo postoperatorio de 12 semanas. Continuaremos usando la misma sistemática de los apartados anteriores; exposición de resultados, ANOVA-1 y test de DUNNETT.

SEMANA	GRUPO AC		
	X	S. D.	N
C	221'168	16'122	5
0	208'190	14'613	5
1	315'178	13'790	5
2	319'016	16'155	5
3	323'524	16'087	5
4	327'870	19'225	5
5	346'668	20'862	5
6	369'906	17'364	5
7	369'836	14'052	5
8	476'880	11'496	5
9	498'270	13'574	5
10	399'716	19'545	5
12	397'446	7'749	5

Niveles de PG E<sub>2</sub> (pg/mg).

Para esta variable encontramos que, excepto la semana 0, el resto presentan niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago mayores a los del Grupo CONTROL. Al igual que ha ocurrido con otras variables se va produciendo un incremento progresivo hasta alcanzar un nivel máximo en la semana 9 (498 pg/mg) para volver a disminuir en las semanas posteriores del estudio.

ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUARADOS	F	P
Semana	420703'8750	12	35058'6563	138'31	<0'001
Error	13180'7762	52	253'4765		
WELCH		12, 20		127'59	<0'001
LEVENE		12, 52		0'55	>0'872

El test de LEVENE demuestra que las varianzas son homogéneas ( $p > 0.10$ ) El Análisis de la Varianza de una vía es muy significativo ( $p < 0.001$ ), lo que indica que las medias son estadísticamente diferentes entre sí. Aplicamos ahora el test de DUNNETT para comparar las medias con la media del grupo CONTROL.

## TEST DE DUNNETT.

SEMANA	GRUPO AC		CONTROL
	MEDIA	TAMAÑO	
0	208'190	5	N.S.
1	315'178	5	$p < 0.01$
2	319'016	5	$p < 0.01$
3	323'524	5	$p < 0.01$
4	327'870	5	$p < 0.01$
5	346'668	5	$p < 0.01$
6	369'906	5	$p < 0.01$
7	369'836	5	$p < 0.01$
8	476'880	5	$p < 0.01$
9	498'270	5	$p < 0.01$
10	399'716	5	$p < 0.01$
12	397'446	5	$p < 0.01$

Niveles de PG E<sub>2</sub> (pg/mg).

En este caso, se puede comprobar que todas las semanas excepto la semana 0, muestran niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago que son superiores, de forma estadísticamente significativa, a la del Grupo CONTROL, con lo que se puede deducir que la VGP induce un incremento en los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago, sin embargo, la semana 0

no presenta diferencia respecto al Grupo CONTROL, probablemente se deba a que no ha transcurrido tiempo suficiente para que se pongan en marcha los mecanismos que producen el incremento de la PG E<sub>2</sub>, ya que los animales se estudian el mismo día en que son intervenidos.

**1.E.2. GRUPO BC (VGP + TL + Indometacina + CONTROL).**

Este Grupo se diferencia del anterior en que los animales son sometidos al efecto de Indometacina (5 mg/Kg.) antes de su estudio. Hemos introducido esta variable con la finalidad de poder conocer el efecto que posee el bloqueo de la PG E<sub>2</sub> sobre la capacidad de secreción ácida gástrica. Ciertamente, al estudiar la segunda variable, es decir, los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago, deberíamos encontrar un gran descenso en los niveles de la misma, como así ha ocurrido, y por lo tanto, no aportara mucha información al trabajo, mas bien nos es útil como mecanismo de confirmación de que la indometacina inyectada a los animales ha cumplido su función. Sin embargo, el estudio del comportamiento de la secreción ácida gástrica es muy interesante, pues nos permite conocer la posible influencia que la PG E<sub>2</sub> posee sobre la mucosa del estómago en este aspecto fisiológico.

**1.E.2.a. Variable B.A.O./100 gr.**

Continuaremos con la misma mecánica de trabajo empleada hasta ahora; exposición de resultados, ANOVA-1 y test de DUNNETT.

SEMANA	GRUPO BC		N
	X	S. D.	
C	25'680	2'383	5
0	0'348	0'043	5
1	17'742	1'163	5
2	17'864	1'524	5
3	18'250	1'011	5
4	18'608	1'442	5
5	19'896	0'983	5
6	20'840	0'677	5
7	21'834	1'053	5
8	21'632	1'284	5
9	21'234	1'476	5
10	19'342	1'601	5
12	19'322	1'647	5

B.A.O./100 gr. ( $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ )

Encontramos de nuevo un gran descenso en la capacidad de secreción del estómago en la semana 0, que supone un descenso del 98'64% respecto a los animales del Grupo CONTROL. Este resultado es lógico si tenemos en cuenta que hemos eliminado el componente colinérgico (nervio vago) que estimula la función gástrica, y por lo tanto es indicativo de que la VGP se ha realizado correctamente. En el resto de las semanas encontramos unos resultados inferiores a los del Grupo CONTROL, que se van incrementando progresivamente hasta la semana 7, para después volver a disminuir. Para comprobar si existen diferencias entre todas las semanas utilizamos el análisis de la Varianza de una vía:

## ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Semana	2094'8633	12	174'5719	94'19	<0'001
Error	96'3791	52	0'8534		
WELCH		12, 19		1007'63	<0'001
LEVENE		12, 52		1'34	>0'227

Con el test de LEVENE comprobamos que la varianzas son homogéneas, El ANOVA-1 es muy significativo ( $p < 0'001$ ), indicando que existen diferencias entre las semanas, y para conocer el comportamiento de estas respecto al CONTROL aplicamos el test de DUNNETT:

## TEST DE DUNNETT

SEMANA	MEDIA	GRUPO BC TAMANO	CONTROL
0	0'348	5	$p < 0'01$
1	17'742	5	$p < 0'01$
2	17'864	5	$p < 0'01$
3	18'250	5	$p < 0'01$
4	18'608	5	$p < 0'01$
5	19'986	5	$p < 0'01$
6	20'840	5	$p < 0'01$
7	21'834	5	$p < 0'01$
8	21'632	5	$p < 0'01$
9	21'234	5	$p < 0'01$
10	19'342	5	$p < 0'01$
12	19'322	5	$p < 0'01$

B.A.O. ( $\mu\text{mol/h/100 gr.}$ ).

El test de DUNNETT confirma que todas las medias son diferentes con una alta significación estadística ( $p < 0.01$ ) respecto al CONTROL. Para comprobar el efecto que induce el bloqueo de la síntesis de PG E<sub>2</sub> deberíamos comparar el Grupo A y el Grupo B, comparación que ya realizamos en el apartado 1.C.1. de la pag. 311 al realizar el análisis de la Varianza de dos vías, y que dió muy significativo, lo que nos permite concluir que al inhibir la producción de PG E<sub>2</sub>, se produce una disminución significativa de la capacidad de secreción gástrica, por lo que la PG E<sub>2</sub> se comporta como un inhibidor de la capacidad de secretar ácido en el estómago.

#### 1.E.2.b. Variable PG E<sub>2</sub>.

A realizar este estudio estadístico podremos asegurar que la indometacina ha ejercido su efecto de forma satisfactoria si encontramos un descenso significativo en la capacidad de síntesis de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago.

Todas las semanas muestran un importante descenso en los niveles de PG E<sub>2</sub>, tal y como esperábamos, después de inyectar la indometacina. El descenso osciló entre un 85'92% de la semana 0 y un 71'02% de la semana 9.

Los resultados obtenidos se muestran en la siguiente Tabla. A continuación se muestran los datos obtenidos tras aplicar el Análisis de la Varianza de una vía:

## GRUPO BC

SEMANA	X	S.D.	N
C	221'206	23'1	5
0	31'142	5'163	5
1	37'302	3'576	5
2	37'276	3'893	5
3	41'868	3'492	5
4	39'922	2'882	5
5	44'680	6'118	5
6	43'340	5'993	5
7	48'858	5'905	5
8	58'948	3'203	5
9	64'084	4'450	5
10	60'256	3'441	5
12	48'330	5'000	5

PG E<sub>2</sub> (pg/mg.).

## ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUARADOS	F	P
Semana	146867'3125	12	12238'9414	202'49	<0'001
Error	3142'9783	52	60'4419		
WELCH		12, 29		40'35	<0'001
LEVENE		12, 52		6'74	<0'001

En este caso, el test de LEVENE es significativo ( $p < 0'001$ ) indicándonos que las varianzas no son homogéneas, por lo que hemos de aplicar el test de WELCH, que también resulta ser muy significativo, indicativo de que existen diferencias entre las distintas semanas. Realizamos a continuación

el test de DUNNETT para comparar todas las medias con la del Grupo CONTROL.

## TEST DE DUNNETT

SEMANA	MEDIA	GRUPO BC		CONTROL
			TAMANO	
0	31'142		5	p<0'01
1	37'302		5	p<0'01
2	37'276		5	p<0'01
3	41'868		5	p<0'01
4	39'922		5	p<0'01
5	44'680		5	p<0'01
6	43'340		5	p<0'01
7	48'858		5	p<0'01
8	58'948		5	p<0'01
9	64'084		5	p<0'01
10	60'256		5	p<0'01
12	48'330		5	p<0'01

PG E<sub>2</sub> (pg/mg)

El test de DUNNETT demuestra que todas las medias son diferentes a la del Grupo CONTROL de forma muy significativa (p<0'01).

I.F. GRUPOS CARBACOL (CB), PENTAGASTRINA (P), HISTAMINA (H).

Con este estudio pretendemos determinar el efecto de los principales estimulantes de la secreción ácida gástrica poseen sobre los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago. En estos Grupos no hemos realizado VGP + TL,

sino que inyectamos intraperitonealmente el fármaco estimulante de la secreción ácida gástrica y determinamos el B.A.O. y la concentración de PG E<sub>2</sub> de la mucosa gástrica. La dinámica seguida es semejante a la empleada en los apartados anteriores, es decir, descripción de los resultados obtenidos, y de los test estadísticos aplicados. Los animales que utilizamos como referencia son los del Grupo CONTROL, cuyos valores ya se han expuesto en el apartado 1.A.1. de la pag. 305.

### 1.F.1. ANOVA-1 Y TEST DE DUNNET

En primer lugar realizamos los diferentes estudios sin incluir al Grupo CONTROL para que la comparación entre los diferentes Grupos (P, H y CB) no se vea alterada por los valores de este Grupo CONTROL.

#### GRUPO CB (CARBACOL).

ANIMAL	PG E <sub>2</sub> (pg)	MUCOSA (mg)	PG E <sub>2</sub> /MUCOSA (pg/mg)
1	560'48	1'3	431'13
2	458'91	1'0	458'13
3	640'64	1'5	427'09
4	636'33	1'5	424'22
5	695'67	1'6	434'79
6	742'51	1'8	412'50
7	548'86	1'3	422'20
8	683'26	1'7	401'91
9	637'53	1'4	455'37
10	781'31	1'6	488'31

$$\bar{x} = 435'643 \pm 25'349$$

## GRUPO P (PENTAGASTRINA).

Los resultados obtenidos son:

ANIMAL	PG E <sub>2</sub> (pg)	MUCOSA (mg)	PG E <sub>2</sub> /MUCOSA (pg/mg)
1	514'98	1'8	286'10
2	572'39	1'9	301'25
3	646'86	2'5	258'74
4	648'53	2'0	324'26
5	652'64	2'2	296'65
6	478'32	1'6	298'95
7	519'00	1'9	273'15
8	809'79	2'6	311'45
9	533'25	1'9	280'65
10	581'96	2'1	277'12

$$\bar{x} = 290'831 \pm 19'456$$

## GRUPO H (HISTAMINA).

Los resultados obtenidos son:

ANIMAL	PG E <sub>2</sub> (pg)	MUCOSA (mg)	PG E <sub>2</sub> /MUCOSA (pg/mg)
1	626'20	1'8	347'88
2	721'71	2'0	360'85
3	715'32	2'0	357'66
4	735'39	2'1	350'18
5	639'36	1'9	336'50
6	487'32	1'6	304'57
7	497'99	1'4	355'70
8	619'09	1'9	328'83
9	810'52	2'2	368'41
10	779'67	2'6	299'87

$$\bar{x} = 341'045 \pm 23'470$$

GRUPO	MEDIA	S. D.	TAMAÑO
CB	435'643	25'349	10
P	290'831	19'456	10
H	341'045	23'470	10

## ANALISIS DE LA VARIANZA

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Grupo	108135'8125	2	54067'9063	103'18	<0'001
Error	14147'7970	27	523'9925		
WELCH		2, 18		99'04	<0'001
LEVENE		2, 27		0'22	>0'800

El Test de LEVENE revela que las varianzas son homogéneas. El Análisis de la Varianza de una vía es muy significativo ( $p < 0'001$ ) lo que indica que existen diferencias entre los distintos Grupos, es decir, que a las dosis empleadas, inducen unos niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago que difieren entre sí, siendo la que más estimula el carbacol.

Aplicamos ahora el test de TUKEY para conocer qué Grupos son diferentes entre sí:

## Test de TUKEY

GRUPO	CB	H	P
CB		**	**
H	**		**
P	**	**	

\*\* =  $p < 0'01$

---

**I. G. GRUPOS CB, P, H Y C.**

Podemos comprobar que todos los Grupos son diferentes entre sí con una alta significación estadística ( $p < 0'01$ ).

Pero en realidad lo que más nos interesa saber es el efecto de estos estimulantes gástricos respecto al Grupo CONTROL, por lo que volvemos a realizar la misma operación incluyendo ahora un Grupo más que corresponde al Grupo CONTROL.

GRUPO	MEDIA	S.D.	TAMAÑO
C	221'187	18'802	10
CB	435'643	25'349	10
P	290'831	19'456	10
H	341'045	23'470	10

---

**ANALISIS DE LA VARIANZA**

FUENTE	SUMA DE CUARADOS	G.L.	MEDIA DE CUADRADOS	F	P
Grupo	244120'8750	3	81373'6250	169'04	<0'001
Error	17329'4912	36	481'3748		
WELCH		3, 20		154'05	<0'001
LEVENE		3, 36		0'32	<0'001

---

El test de LEVENE demuestra que las varianzas no son homogéneas. El Análisis de la Varianza de una vía es muy significativo ( $p < 0'001$ ), lo que indica que las medias son diferentes entre sí. Debemos aplicar el test de DUNNETT para conocer si son diferentes respecto al del Grupo CONTROL.

---

SEMANA	DUNNETT		CONTROL
	MEDIA	TAMAÑO	
CB	435'643	10	p<0'01
P	290'831	10	p<0'01
H	341'045	10	p<0'01

El test de DUNNETT nos demuestra que tanto el Carbacol, como la Pentagastrina y la Histamina, a las dosis utilizadas, incrementan los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago de una forma significativa.

#### 1.H. RESULTADOS GENERALES.

En este capítulo pretendemos realizar un análisis general de todos los resultados obtenidos.

##### 1.H.1. GRUPOS C (CONTROL), A (VGP + TL) Y B (VGP + TL + Indometacina).

##### 1.H.1.a. Variable B.A.O.

Los valores medios de esta variable obtenidos en los diferentes Grupos son: GRUPO CONTROL: 25'817 +/- 1'79; GRUPO A: 12'433 +/- 3'95 mientras que en el GRUPO B: 18'076 +/- 5'67. Para más detalle apartado 1.A. (pag. 305).

Aplicando el ANOVA-1 (apartado 1.B.1. de la pag. 309), podemos comprobar que existen diferencias significativas (p<0'001) para la Variable B.A.O., lo que es indicativo de que la capacidad de secreción ácida es

diferente en estos Grupos. Para poder conocer si esta diferencia es debido a la variable de categorización GRUPO o SEMANA aplicamos un ANOVA-2 (apartado 1.C.1. pag. 311). Este test estadístico también es significativo ( $p < 0'001$ ) tanto para la variable de categorización GRUPO, como para SEMANA y para la INTERACCION de ambas. Al ser significtivo para la variable de categorización INTERACCION, no podemos sacar conclusiones generales, y nos vemos obligados a estudiar de manera independiente los diferentes Grupos.

En el análisis de la varianza de una vía del Grupo A (VGP + TL) se encuentran diferencias muy significativas ( $p < 0'001$ ). Esto indica que la capacidad de secreción ácida gástrica es diferente según la semana. Para conocer las semanas que son diferentes entre sí, se aplica a continuación el Test de TUKEY (apartado 1.D.1.a. de la pag. 317).

El ANOVA-1 para el Grupo B (VGP + TL + Indometacina) también es significativo ( $p < 0'001$ ), con lo que deducimos que existen diferencias entre las semanas en la capacidad de secreción ácida. Para conocer las semanas que se diferencian entre si, aplicamos el test de TUKEY (apartado 1.D.2.a. en la pag. 324)

Sin embargo lo más interesante es el comportamiento de las diferentes semanas respecto al Grupo CONTROL. Para ello se incluye este Grupo en el estudio como si se tratara de una semana más de estudio (apartado 1.E.1.a. de la pag.332 y apartado 1.E.2.a. en la pag. 337). Al aplicar el análisis de la varianza de una vía en ambos Grupos, AC y BC, vuelve a ser muy significativo ( $p < 0'001$ ), es decir, continúan existiendo diferencias en la capa-

-----

cidad de secreción ácida gástrica. Para comparar todas las semanas con el Grupo CONTROL, que ahora se encuentra incluido como una semana más, debemos aplicar el test de DUNNET. En el GRUPO AC, todas las semanas, desde la 0 hasta la 12, presentan una capacidad de producir ácido menor al Grupo CONTROL de forma significativa ( $p < 0.01$ ). En el GRUPO BC el comportamiento es similar, esto es, todas las semanas presentan una capacidad de secretar ácido menor a la del grupo CONTROL con una  $p < 0.01$ .

#### 1.H.1.b. Variable PG E<sub>2</sub>

Los valores medios de esta variable obtenidos en los diferentes Grupos son: GRUPO CONTROL:  $221.187 \pm 18.802$ , en el GRUPO A:  $362 \pm 75.650$  y en el GRUPO B:  $46 \pm 10.679$ .

El análisis de la varianza de una vía para esta variable es muy significativa ( $p < 0.001$ ) (apartado 1.B.2. pag. 310), lo que nos permite asegurar que existen diferencias entre los tres Grupo para esta variable.

Para conocer si existen diferencias respecto a la semana se aplica el análisis de la varianza de dos vías con variables de categorización GRUPO, SEMANA (apartado 1.C.2. pag.313). Para la variable de categorización GRUPO es significativo ( $p < 0.001$ ), lo cual ya conocíamos por el analisis de la varianza de una vía; para la variable de categorización SEMANA también es significativo ( $p < 0.001$ ), sin embargo la INTERACCION de ambas también es significativo ( $p < 0.001$ ), por lo que no se pueden sacar conclusiones generales y se deben estudiar los Grupos por separado.

Tanto en el Grupo A (VGP + TL) como en el Grupo B (VGP + TL + Indometacina) el ANOVA-1 es significativo ( $p < 0'001$ ) (apartado 1.D.1.b. pag. 320, y apartado 1.D.2.b. pag. 327), lo que demuestra que, según el tiempo de postoperatorio transcurrido, los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago es diferente. Para conocer las semanas que se diferencian entre sí, se realiza el Test de TUKEY.

Para conocer el comportamiento de los animales intervenidos respecto al CONTROL, incluimos los animales de este Grupo en los Grupo A y B, como si se tratara de una semana más de estudio, conformándose de esta manera los Grupo AC y BC. El ANOVA-1 es muy significativo, ( $p < 0'001$ ), tanto en el GRUPO AC (apartado 1.E.1.b. pag. 334), como en el GRUPO BC (apartado 1.E.2.b. pag. 340). Estos resultados demuestran que en las ratas sometidas a VGP + TL, existe un incremento en los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa gástrica, mientras que en el Grupo B los niveles son inferiores de forma significativa, fenómeno que no resulta extraño pues precisamente esta es la característica que pretendíamos conseguir en este Grupo añadiendo Indometacina. Para conocer de forma más específica el comportamiento de cada una de las semanas respecto al GRUPO CONTROL, se debe realizar el test de DUNNET. En el GRUPO AC solamente la semana 0 presenta niveles de PG E<sub>2</sub> que no difieren del Grupo CONTROL, el resto de las semanas, desde la 1 hasta la 12, presentan unos valores que son superiores de forma significativa ( $p < 0'01$ ) a los del Grupo CONTROL. En el GRUPO BC todas las semanas, desde la 0 hasta la 12, contienen niveles de PG E<sub>2</sub> inferiores a los del GRUPO CONTROL de forma muy significativa ( $p < 0'01$ ).

1.H.2. GRUPOS C, P, H y CB.

En el presente estudio hemos incluido unos Grupos especiales para conocer el posible efecto que poseen los principales estimulantes de la secreción ácida gástrica sobre el contenido de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago, Grupos P (Pentagastrina), H (Histamina) y CB (Carbacol).

Todos los Grupos presentan niveles de PG E<sub>2</sub> superiores al GRUPO CONTROL; GRUPO CONTROL: 221'187 ± 18'820; GRUPO P: 290 ± 25'349; GRUPO H: 341'045 y GRUPO CB 435 ± 25'349. El ANOVA-1 es significativo (p<0'001), indicativo que existen diferencias entre todos los Grupos. Para ver el comportamiento respecto al GRUPO CONTROL se aplica el test de DUNNET que es significativo (p<0'01), es decir, que todos los Grupo contienen una mayor concentración de PG E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica que el GRUPO CONTROL.

En definitiva, los resultados demuestran que las ratas sometidas a Vagotomía Gástrica Proximal más "Técnica en Legajo" disminuyen la capacidad de producir ácido respecto al CONTROL, en todas la semanas estudiadas; del mismo modo, el contenido de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago es superior desde la semana 1 hasta la semana 12, sin embargo, la semana 0, animales estudiados el mismo día de la intervención, presentan valores similares al CONTROL. El Grupo en el que inhibiamos la formación de PG E<sub>2</sub> (Grupo B), la capacidad de secreción ácida gástrica continúa siendo menor que el GRUPO CONTROL, aunque es superior al Grupo A, lo que indica que la PG E<sub>2</sub>, tiene un efecto inhibitor de la secreción ácida gástrica. Por último,

los principales estimulantes de la secreción gástrica (Pentagastrina, Histamina y Carbacol), inducen un incremento en los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago.

TABLA VI

GRUPO CONTROL (C). PRODUCCION BASAL DE ACIDO

RATA Nº	VOLUMEN (ml/h)	CONCENTRACION H <sup>+</sup> (µmoles/l)	B.A.O. (µmoles/h)	PESO gr	B.A.O./PESO (µmoles/h/100gr)
1	1,90	31,40	59,66	250	23,86
2	1,70	39,60	67,32	260	25,89
3	2,20	32,60	71,72	270	26,56
4	1,80	41,30	74,34	270	27,53
5	1,90	38,10	72,39	270	26,81
6	1,75	42,60	74,55	270	27,61
7	2,10	32,10	67,41	260	25,92
8	1,45	37,50	54,37	250	21,74
9	2,30	30,10	69,23	260	26,62
10	1,96	34,00	66,64	260	25,63

B.A.O./PESO ( $\bar{x} \pm \text{s.d.}$ ) = 25,817  $\pm$  1,790

TABLA VII

GRUPO CONTROL (C). NIVELES DE PG E2

RATA Nº	PROSTAGLANDINA E2 (pg)	MUCOSA (mg)	CONCENTRACION PG E2 (pg/g)
1	710,96	3,2	222,17
2	739,85	3,0	246,61
3	626,88	2,9	216,16
4	823,30	3,4	242,14
5	454,45	2,2	206,56
6	400,38	2,1	190,65
7	446,82	2,1	212,77
8	617,64	2,9	212,97
9	595,64	2,4	248,18
10	534,17	2,5	213,66

PROSTAGLANDINA E2 ( $\bar{x} \pm \text{s.d.}$ ) = 221,187  $\pm$  18,802

TABLA VIII

GRUPO A. PRODUCCION BASAL DE ACIDO (B.A.O./PESO)

RATA 1			RATA 2			RATA 3			RATA 4			RATA 5		
(H+)	PESO	BAO%												
2,56	250	0,27	1,78	248	0,22	3,24	250	0,33	3,02	253	0,43	4,16	256	0,43
24,59	250	9,73	31,03	255	12,16	24,06	250	10,77	30,85	250	11,59	27,02	250	10,80
28,44	245	11,14	29,23	260	12,57	29,69	250	12,70	35,00	250	13,02	30,80	250	12,32
31,97	256	11,23	27,29	254	12,35	32,63	261	13,00	32,06	254	12,11	29,36	247	12,59
36,57	262	13,39	34,30	251	13,93	28,48	256	12,23	33,79	259	13,30	30,86	250	12,09
32,22	261	13,57	40,73	263	15,17	34,52	258	13,64	32,27	268	13,48	31,83	260	12,97
33,16	262	13,28	37,45	253	14,50	35,47	268	14,55	37,16	261	14,37	36,57	259	13,69
38,69	272	15,64	39,06	259	15,83	47,35	266	16,19	43,79	253	16,61	33,59	260	15,37
37,78	271	15,05	33,27	256	14,81	40,55	273	15,74	37,74	278	16,42	41,88	262	15,18
41,57	282	15,47	38,54	279	13,53	37,14	286	14,28	36,22	253	13,31	35,79	271	13,57
32,45	261	14,29	32,79	268	13,45	32,75	251	13,17	38,18	271	14,08	33,57	250	13,02
33,36	266	13,29	34,24	258	13,00	35,72	251	12,80	36,33	271	15,01	37,61	250	12,93

(H+) = CONCENTRACION HIDROGENIONICA ( $\mu\text{moles/l}$ ); PESO(gr); BAO% = BAO ( $\mu\text{moles/h}/100\text{gr}$ )

TABLA IX

GRUPO A. NIVELES MEDIOS DE PROSTAGLANDINA E2

SEMANA	RATA 1	RATA 2	RATA 3	RATA 4	RATA 5	MEDIAS (X ± SD)
0	206,82	211,39	230,71	200,40	191,63	208,19 ± 14,613
1	318,62	330,99	306,88	296,10	323,30	315,178 ± 13,790
2	298,90	314,58	342,96	324,12	314,57	319,016 ± 16,155
3	304,82	345,85	328,79	311,03	327,40	323,524 ± 16,087
4	320,85	355,93	303,25	333,48	325,84	327,870 ± 19,225
5	358,81	339,52	376,70	332,83	325,48	346,668 ± 20,862
6	372,58	392,65	356,24	378,62	349,44	369,906 ± 17,364
7	387,65	348,65	368,51	374,52	369,85	369,836 ± 14,052
8	482,29	474,65	472,39	492,92	426,15	476,880 ± 11,496
9	519,75	502,78	492,62	490,97	485,23	498,270 ± 13,574
10	384,42	378,42	377,81	412,04	425,89	399,716 ± 19,545
12	402,75	395,71	392,57	407,74	388,56	397,446 ± 7,749

(TODOS LOS VALORES EN PG/MG)

TABLA X

GRUPO A

NIVELES DE PROSTAGLANDINA E2 (pg) Y MUCOOSA (mg)

SEM	RATA 1		RATA 2		RATA 3		RATA 4		RATA 5	
	(PG)	(MG)	(PG)	(MG)	(PG)	(MG)	(PG)	(MG)	(PG)	(MG)
0	765,27	3,7	496,21	2,3	692,14	3,0	561,12	2,8	440,76	2,3
1	318,62	1,0	529,69	1,6	398,95	1,3	532,98	1,8	387,96	1,2
2	597,80	2,0	408,90	1,3	548,75	1,6	486,18	1,5	566,24	1,8
3	518,20	1,7	483,82	1,4	657,59	2,0	653,18	2,1	589,32	1,8
4	930,49	2,9	925,42	2,6	515,54	1,7	500,22	1,5	912,37	2,8
5	717,63	2,0	1052,25	3,1	941,75	2,5	665,67	2,0	846,26	2,6
6	484,36	1,3	824,58	2,1	1033,12	2,9	946,56	2,5	594,05	1,7
7	1046,66	2,7	662,45	1,9	700,17	1,9	749,05	2,0	813,67	2,2
8	548,75	1,2	1234,11	2,6	566,87	1,2	690,10	1,4	739,45	1,6
9	519,75	1,0	603,34	1,2	689,67	1,4	540,07	1,1	630,80	1,3
10	768,84	2,9	870,37	2,3	636,51	1,6	700,48	1,7	511,07	1,2
12	644,41	1,6	672,55	1,7	588,86	1,5	815,48	2,0	505,13	1,3

TABLA XI

GRUPO B ( INDOMETA

PRODUCCION BASAL DE ACIDO (B.A.O./PESO)

RATA 1			RATA 2			RATA 3			RATA 4			RATA 5		
(H+)	PESO	BAO%												
3,10	250	0,37	2,6	250	0,31	2,30	252	0,34	1,96	254	0,31	4,06	252	0,41
38,36	250	16,87	48,15	250	18,29	35,04	260	16,16	48,98	240	18,57	46,13	250	18,82
33,60	250	15,45	32,03	250	17,48	45,81	240	19,26	50,50	250	19,00	44,22	250	18,13
38,39	248	17,79	42,92	259	17,69	43,14	250	17,27	44,35	258	18,70	49,18	262	19,80
35,28	258	16,54	43,48	263	19,17	37,12	250	18,70	42,95	246	18,15	48,43	260	20,48
41,75	260	18,30	45,63	254	20,83	45,10	266	20,30	45,03	270	20,38	43,58	268	19,67
43,73	272	20,25	44,20	268	20,61	51,62	259	21,92	56,30	254	21,05	49,98	260	20,37
48,06	263	22,47	45,69	256	20,52	46,03	260	21,06	47,31	271	21,99	58,16	274	23,13
49,45	278	22,23	43,01	261	19,17	49,07	268	21,05	55,42	270	21,95	59,88	281	23,16
47,46	270	21,44	44,26	254	19,51	50,35	266	20,06	61,73	275	21,99	57,14	286	23,17
45,24	281	20,60	44,45	270	19,09	44,22	289	21,11	44,24	262	17,05	43,46	258	18,86
47,52	267	20,64	45,53	253	17,07	47,70	271	21,2	43,97	266	18,34	43,79	256	17,27

(H+) = CONCENTRACION HIDROGENIONICA ( $\mu$ moles/l); PESO (gr); BAO% = BAO/PESO ( $\mu$ moles/h/100gr)

TABLA XII

GRUPO B (INDOMETACINA)

NIVELES MEDIOS DE PROSTAGLANDINA E2

SEMANA	RATA 1	RATA 2	RATA 3	RATA 4	RATA 5	MEDIAS
0	38,08	28,95	24,62	34,22	29,84	31,142 ± 5,163
1	40,09	31,26	37,07	39,66	38,43	37,302 ± 3,576
2	38,20	36,26	31,24	39,01	41,67	37,276 ± 3,893
3	39,64	46,16	45,01	38,27	40,26	41,868 ± 3,492
4	40,12	35,73	39,06	41,11	43,59	39,922 ± 2,882
5	34,16	46,27	48,59	49,27	45,11	44,680 ± 6,118
6	51,65	36,18	39,39	46,12	43,36	43,340 ± 5,993
7	53,09	54,07	39,16	48,58	49,39	48,858 ± 5,905
8	56,38	60,17	55,43	59,29	63,47	58,948 ± 3,203
9	62,30	68,26	59,14	69,29	61,43	64,084 ± 4,450
10	59,29	64,32	56,19	58,20	63,28	60,256 ± 3,441
12	42,60	53,08	52,08	50,60	43,29	48,330 ± 5,000

(TODOS LOS VALORES EN PG/MG)

TABLA XIII

GRUPO B ( INDOMETACINA )

NIVELES DE PROSTAGLANDINA E2 (pg) Y MUJOSA (mg)

SEM	RATA 1		RATA 2		RATA 3		RATA 4		RATA 5	
	(PG)	(MG)								
0	118,06	3,1	65,58	2,3	71,40	2,9	92,39	2,7	86,28	3,0
1	84,20	2,1	53,10	1,7	48,20	1,3	75,30	1,9	61,50	1,6
2	294,17	7,7	206,71	5,7	190,60	6,1	191,15	4,9	233,40	5,6
3	182,36	4,6	263,13	5,7	274,58	6,1	260,25	6,8	205,34	5,1
4	184,57	4,6	125,08	3,5	207,06	5,3	230,23	5,6	183,11	4,2
5	160,57	4,7	189,74	4,1	252,69	5,2	177,38	3,6	171,43	3,8
6	120,09	4,3	141,11	3,9	181,20	4,6	129,15	2,8	134,42	3,1
7	169,90	3,2	140,59	2,6	180,17	4,6	174,92	3,6	187,70	3,8
8	270,67	4,8	222,64	3,7	149,67	2,7	201,60	3,4	260,23	4,1
9	317,73	5,1	211,62	3,1	195,18	3,3	221,75	3,2	294,84	4,8
10	195,66	3,3	192,97	3,0	174,23	3,1	244,48	4,2	291,12	4,6
12	208,76	4,9	207,04	3,9	145,85	2,8	182,19	3,6	181,83	4,2

TABLA XIV

GRUPOS A y B. VALORES MEDIOS DEL B.A.O./PESO

SEMANA POST	GRUPO A		GRUPO B	
	VALORES	DESVIACION	VALORES	DESVIACION
0	0,336	0,094	0,348	0,043
1	11,010	0,922	17,742	1,163
2	12,350	0,722	17,864	1,524
3	12,256	0,661	18,250	1,001
4	12,988	0,975	18,608	1,442
5	13,766	0,828	19,896	0,983
6	14,078	0,564	20,840	0,677
7	15,928	0,484	21,834	1,053
8	15'440	0,646	21,632	1,284
9	14,032	0,883	21,234	1,476
10	13,602	0,559	19,342	1,601
12	13,406	0,914	19,322	1,647

B.A.O./PESO ( $\mu\text{mol/h/100gr}$ )

TABLA XV  
GRUPOS A Y B. NIVELES MEDIOS DE PG E2

SEMANAS POST-OP	GRUPO A		GRUPO B	
	VALORES MEDIOS	DESVIACION TIPICA	VALORES MEDIOS	DESVIACION TIPICA
0	208,190	14,613	31,142	5,163
1	315,178	13,790	37,302	3,576
2	319,016	16,155	37,276	3,893
3	323,524	16,087	41,868	3,492
4	327,870	19,225	39,922	2,882
5	346,668	20,862	44,680	6,118
6	369,906	17,364	43,340	5,993
7	369,836	14,052	48,858	5,905
8	476,880	11,496	58,948	3,203
9	498,270	13,574	64,084	4,450
10	399,716	19,545	60,256	3,441
12	397,446	7,749	48,330	5,000

PG E2 (pg/mg)

TABLA XVI

GRUPO PENTAGASTRINA (P). PRODUCCION DE ACIDO

RATA Nº	VOLUMEN (ml/h)	CONCENTRACION H <sup>+</sup> (moles/l)	B.A.O. (moles/h)	PESO gr	B.A.O./PESO (moles/h/100gr)
1	2,55	185	471,75	285	165,52
2	2,35	170	399,50	250	159,30
3	2,60	155	403,00	250	161,20
4	3,50	135	472,50	290	162,93
5	2,95	150	442,50	280	158,03
6	3,00	165	495,00	285	173,68
7	2,25	195	438,75	280	156,69
8	2,70	170	459,00	280	163,92
9	2,90	165	478,00	280	170,89
10	2,65	170	450,50	280	160,89

B.A.O/PESO(  $\bar{x} \pm s.d.$  ) = 163,355  $\pm$  5,423

TABLA XVII

GRUPO PENTAGASTRINA (P). NIVELES DE PG E2

RATA Nº	PROSTAGLANDINA E2 (pg)	MUCOSA mg	CONCENTRACION PG E2 (pg/mg)
1	514,98	1,8	286,10
2	572,39	1,9	301,25
3	646,86	2,5	258,74
4	648,53	2,0	324,26
5	652,64	2,2	296,65
6	478,32	1,6	298,95
7	519,00	1,9	273,15
8	809,79	2,6	311,45
9	533,25	1,9	280,65
10	581,96	2,1	277,12

PROSTAGLANDINA E2 ( $\bar{x} \pm \text{s.d.}$ ) = 290,83  $\pm$  19,45

TABLA XVIII

GRUPO HISTAMINA (H). PRODUCCION DE ACIDO

RATA Nº	VOLUMEN (ml/h)	CONCENTRACION H (mg)	B.A.O. ( $\mu$ moles/h)	PESO (gr)	B.A.O./PESO $\mu$ moles/h/100gr)
1	3,00	70	210,0	260	80,76
2	2,50	105	262,50	290	90,51
3	2,20	95	209,00	260	80,38
4	2,45	90	220,50	250	88,20
5	2,20	105	231,00	270	85,55
6	2,40	90	216,00	260	83,07
7	2,25	100	225,00	260	86,53
8	2,00	135	270,00	275	98,18
9	1,90	107	203,00	250	81,32
10	2,20	93	204,60	250	81,84

B.A.O./PESO ( $X \pm s.d.$ ) =  $85,634 \pm 5,572$

TABLA XIX

GRUPO HISTAMINA (H). NIVELES DE PG E2

RATA Nº	PROSTAGLANDINAS E2 (pg)	MUCOSA (mg)	CONCENTRACION PG E2 (pg/mg)
1	626,20	1,8	347,88
2	721,71	2,0	360,85
3	715,32	2,0	357,66
4	735,39	2,1	350,18
5	639,36	1,9	336,50
6	487,32	1,6	304,57
7	497,99	1,4	355,70
8	619,09	1,9	328,83
9	810,52	2,2	368,41
10	779,67	2,6	299,87

PROSTAGLANDINA E2 ( $X \pm s.d.$ ) = 341,045  $\pm$  23,470

TABLA XX

GRUPO CARBACOL (CB). PRODUCCION DE ACIDO

RATA Nº	VOLUMEN (ml/h)	CONCENTRACION H+ (moles/l)	B.A.O. (moles/h)	PESO (gr)	B.A.O./PESO (moles/h/100mg)
1	2,70	195	526,50	280	188,03
2	3,60	150	540,00	280	192,85
3	3,10	187	579,70	290	199,89
4	3,15	180	567,00	290	195,51
5	2,85	193	550,05	290	189,67
6	2,90	190	551,00	285	193,33
7	3,20	168	537,00	285	188,63
8	2,90	186	539,40	285	189,26
9	2,70	210	567,00	290	195,51
10	3,00	160	480,00	275	174,54

B.A.O./PESO ( $x \pm s.d.$ ) =  $190,722 \pm 6,814$

TABLA XXI

GRUPO CARBACOL (CB). NIVELES DE PG E2

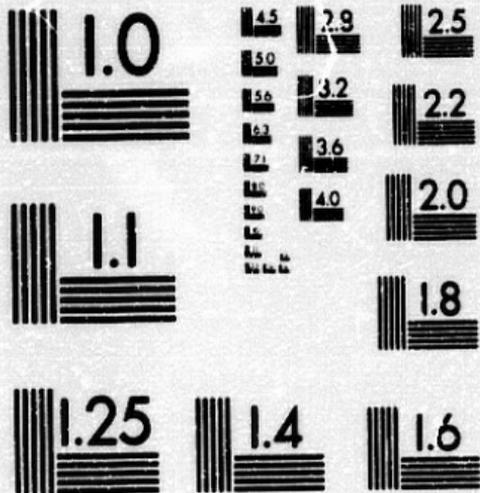
RATA Nº	PROSTAGLANDINA E2 (pg)	MUCOSA (mg)	CONCENTRACION PG E2 (pg/mg)
1	560,48	1,3	431,13
2	458,91	1,0	458,91
3	640,64	1,5	427,09
4	636,33	1,5	424,09
5	695,67	1,6	434,79
6	742,51	1,8	412,50
7	548,86	1,3	422,20
8	683,26	1,7	401,91
9	637,53	1,4	455,37
10	781,31	1,6	488,31

PROSTAGLANDINA E2 ( $X \pm s.d.$ ) = 435,643  $\pm$  25,349

TABLA XXII  
 NIVELES DE PG E2 (PG/MG)  
 GRUPOS C,P,H,CB

RATA	GRUPO C	GRUPO P	GRUPO H	GRUPO CB
1	222,17	286,10	347,88	431,13
2	246,61	301,25	360,85	458,91
3	216,16	258,74	357,66	427,09
4	242,14	324,26	350,18	424,22
5	206,56	296,65	336,50	434,79
6	190,65	298,95	304,57	412,50
7	212,77	273,15	355,70	422,20
8	212,97	311,45	328,83	401,91
9	248,18	280,65	368,41	455,37
10	213,66	277,12	299,87	488,31

C: CONTROL  
 C: PENTAGASTRINA  
 H: HISTAMINA  
 CB: CARBACOL



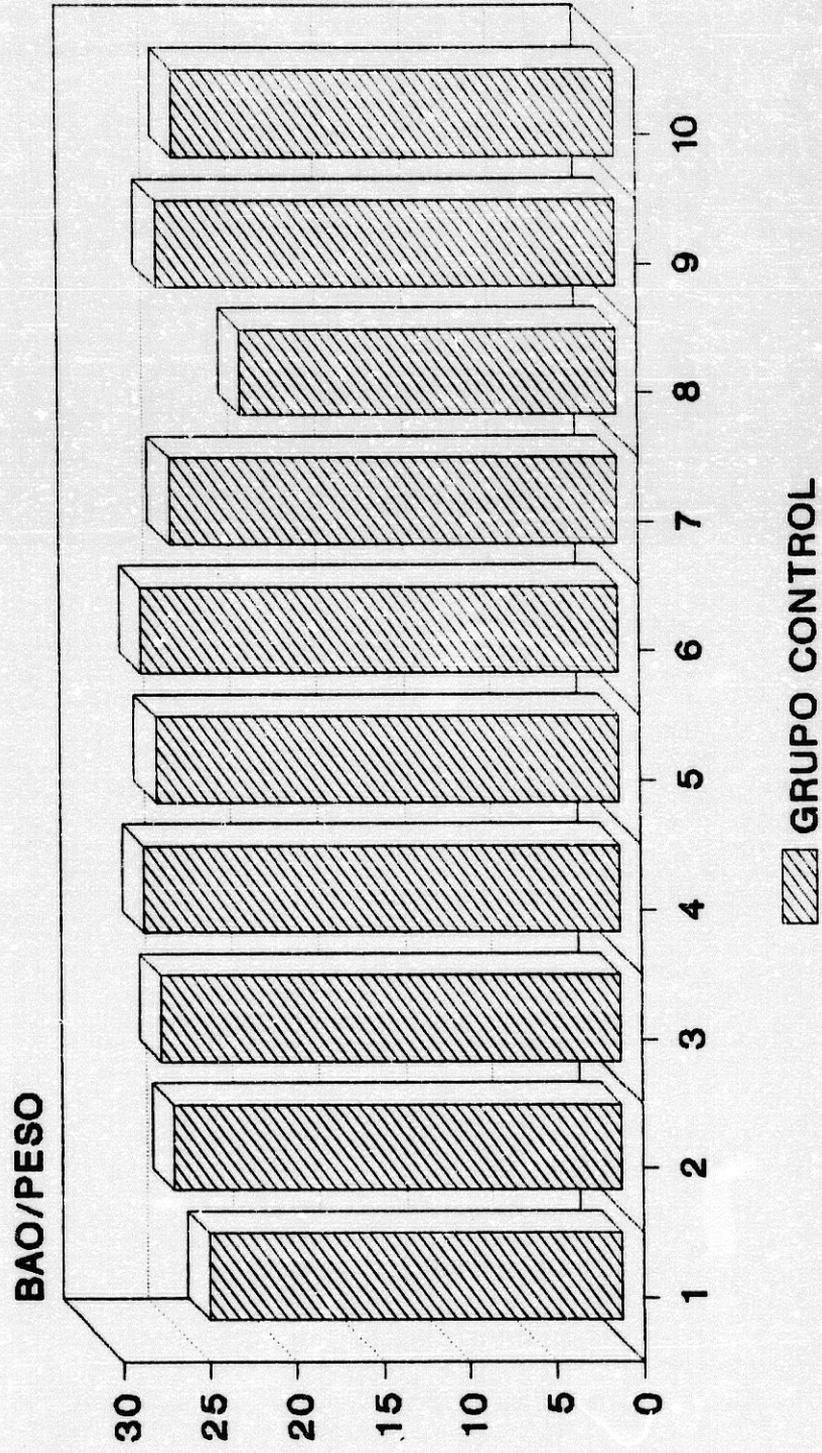
MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART  
 NATIONAL BUREAU OF STANDARDS  
 STANDARD REFERENCE MATERIAL 1010a  
 (ANSI and ISO TEST CHART No. 2)

TABLA XXII  
NIVELES DE PG E2 (PG/MG)  
GRUPOS C,P,H,CB

RATA	GRUPO C	GRUPO P	GRUPO H	GRUPO CB
1	222,17	286,10	347,88	431,13
2	246,61	301,25	360,85	458,91
3	216,16	258,74	357,66	427,09
4	242,14	324,26	350,18	424,22
5	206,56	296,65	336,50	434,79
6	190,65	298,95	304,57	412,50
7	212,77	273,15	355,70	422,20
8	212,97	311,45	328,83	401,91
9	248,18	280,65	368,41	455,37
10	213,66	277,12	299,87	488,31

C: CONTROL  
 C: PENTAGASTRINA  
 H: HISTAMINA  
 CB: CARBACOL

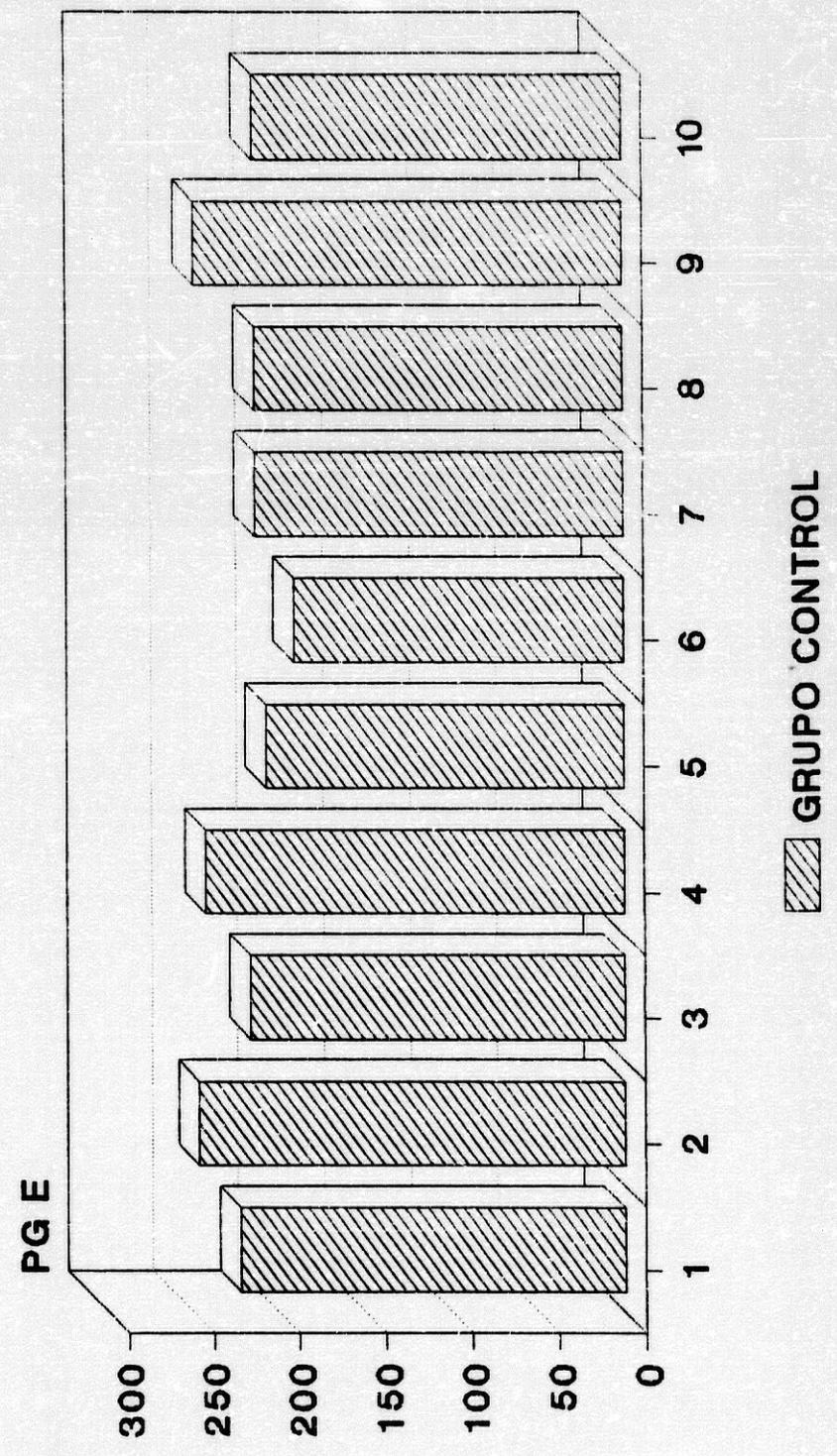
**GRAFICA 1**      **BAO/PESO**  
**GRUPO CONTROL**



# GRAFICA 2

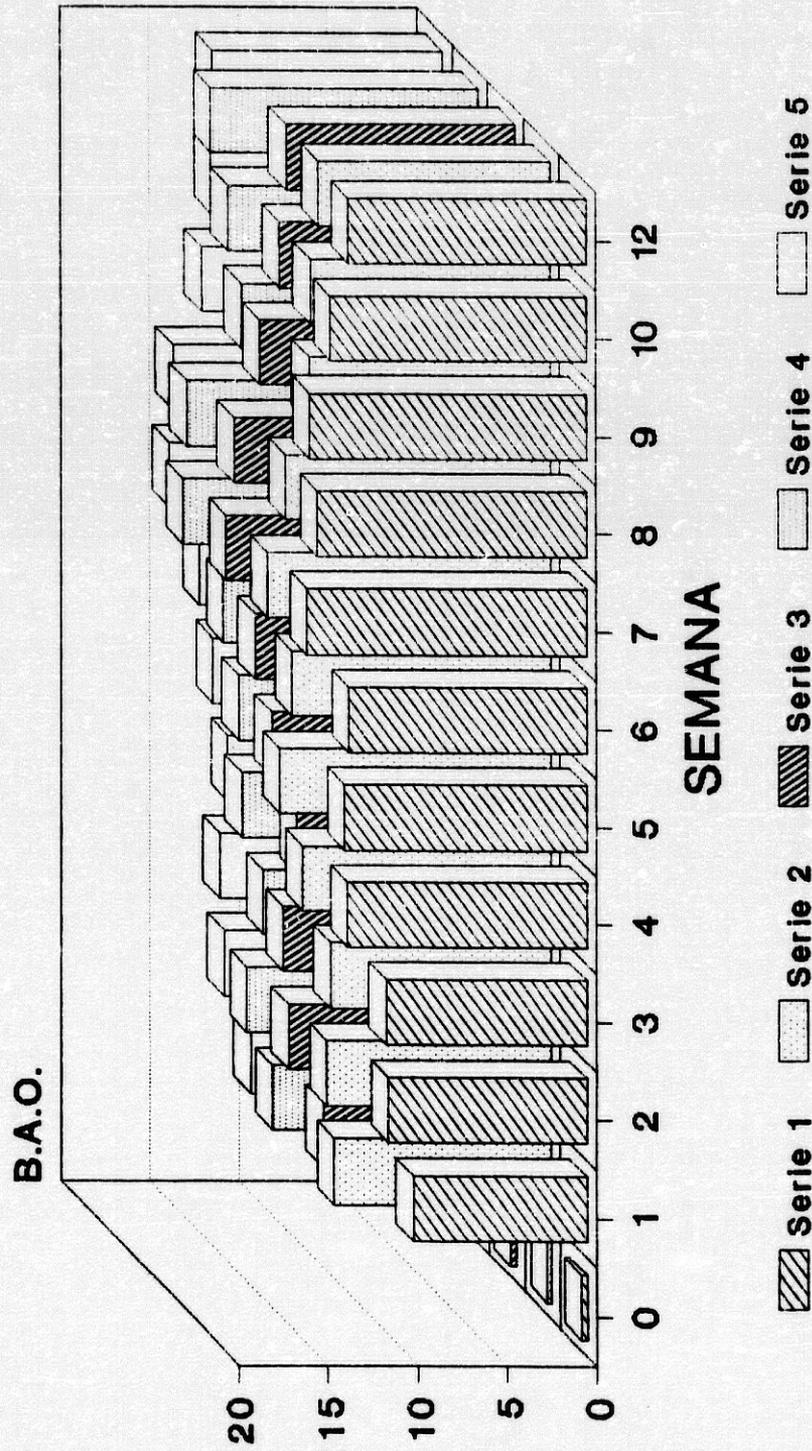
## NIVELES PG E

### GRUPO CONTROL



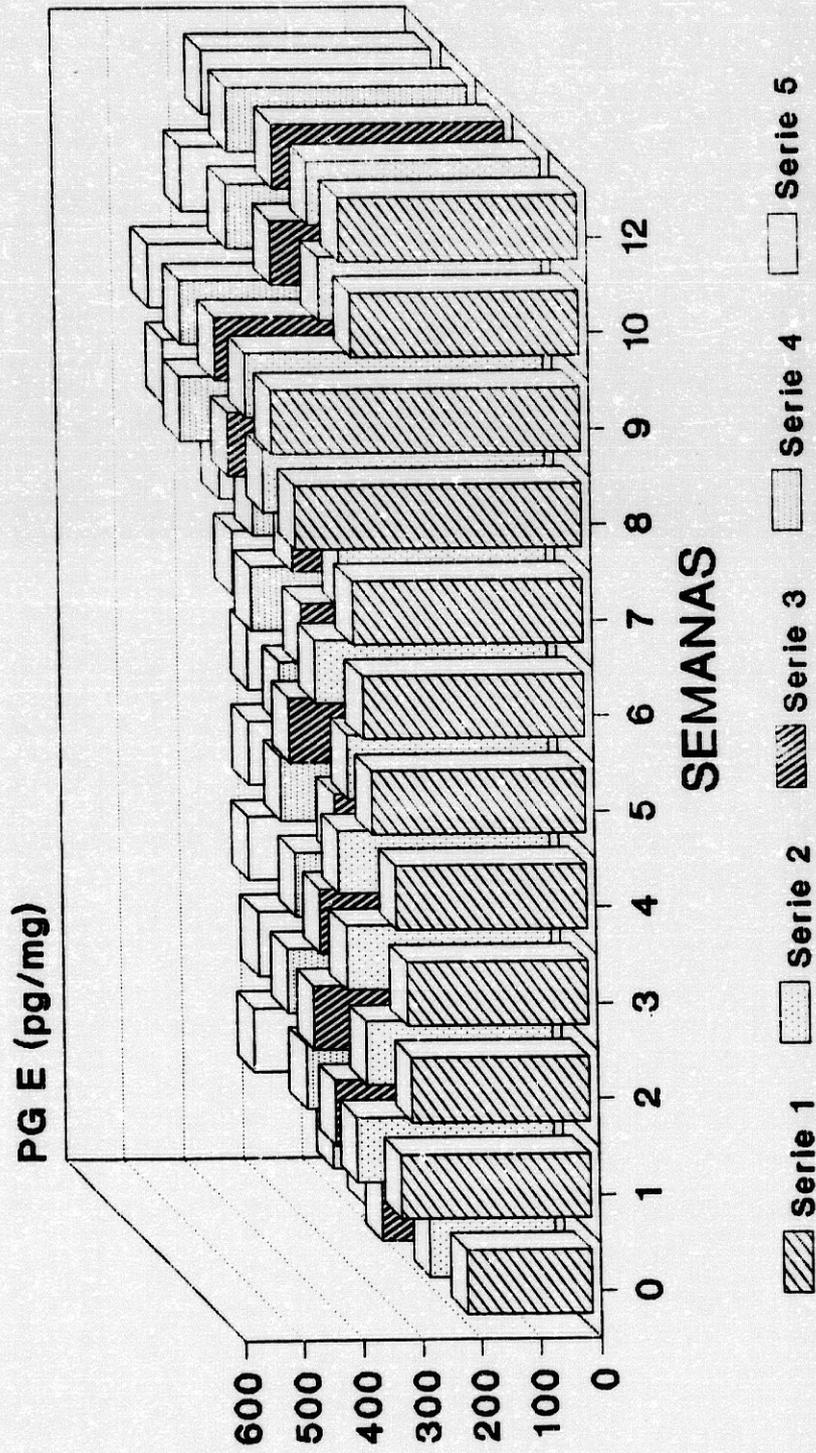
Grafica 3

# B.A.O. GRUPO A



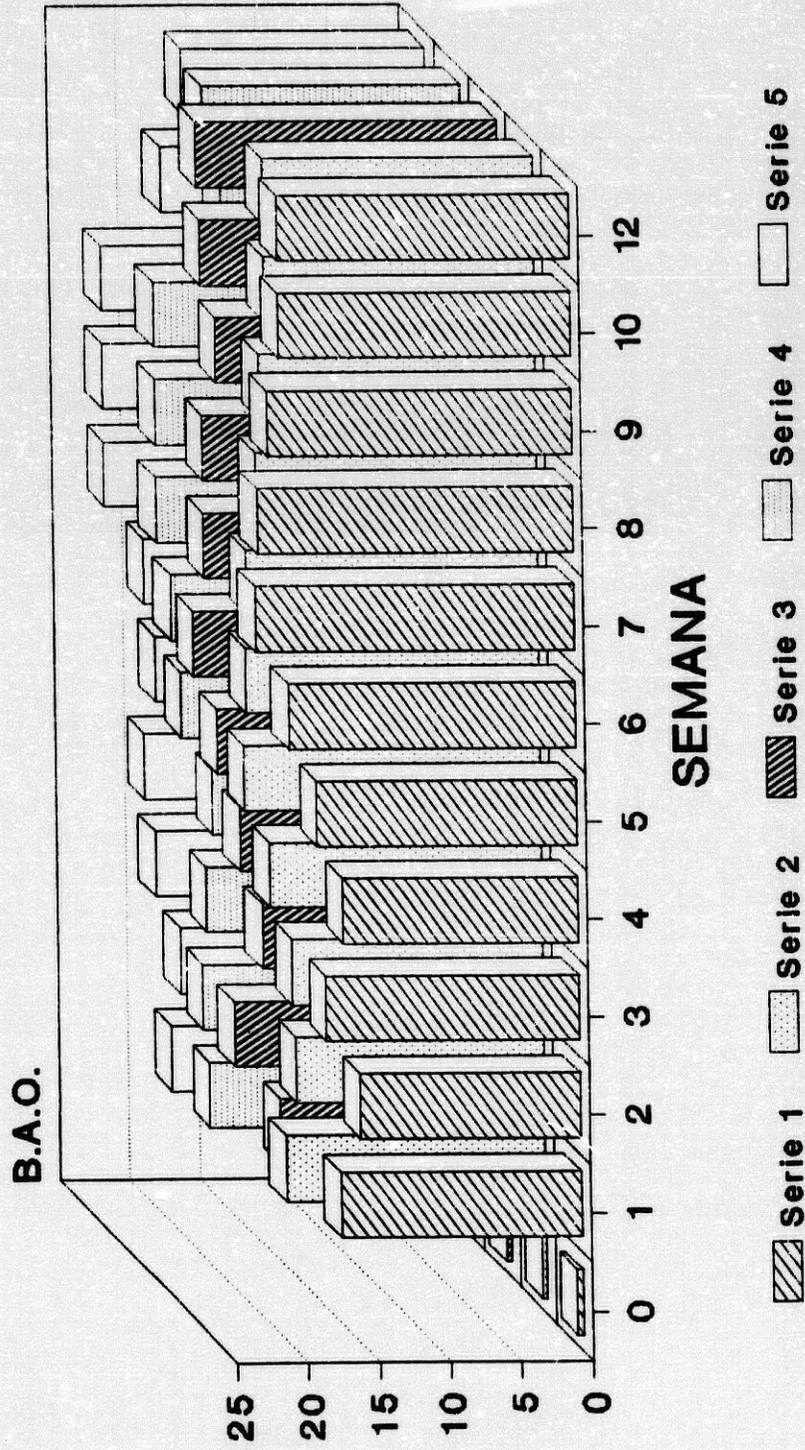
Grafica 4

# MODIFICACION PG E GRUPO A

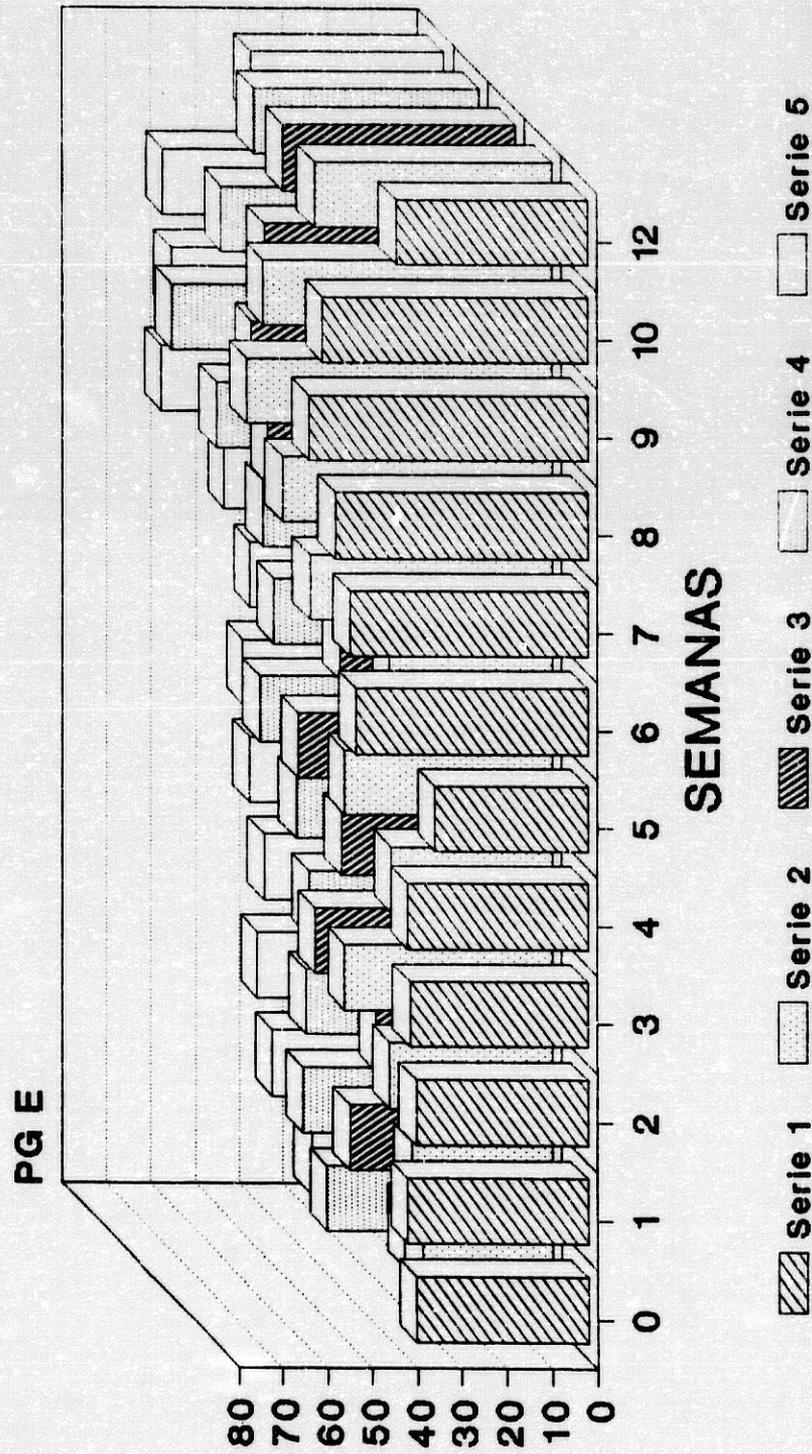


GRAFICA 5

# B.A.O. GRUPO B

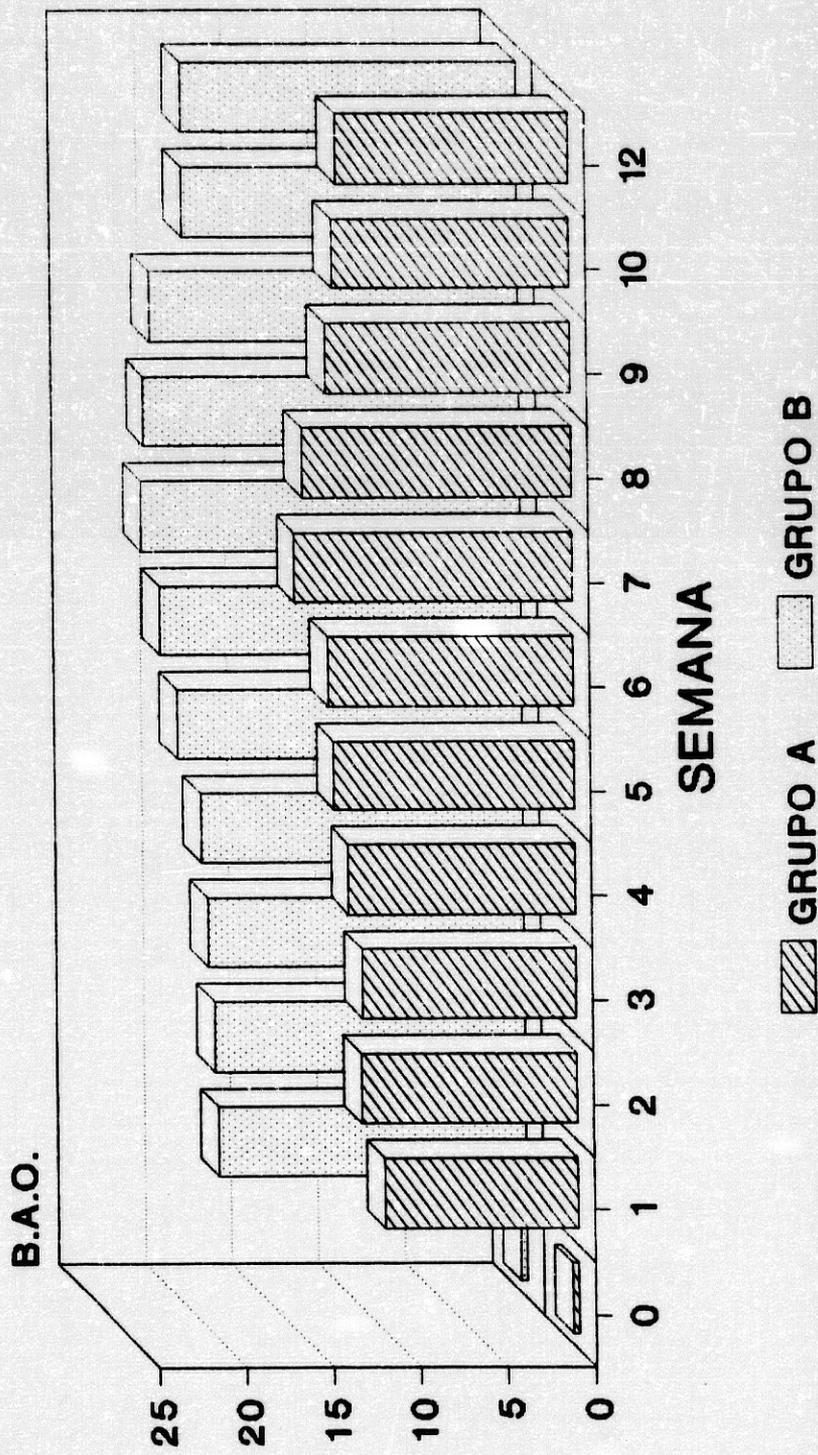


**GRAFICA 6**  
**MODIFICACION PG E**  
**GRUPO B**



# VALORES MEDIOS BAO/PESO

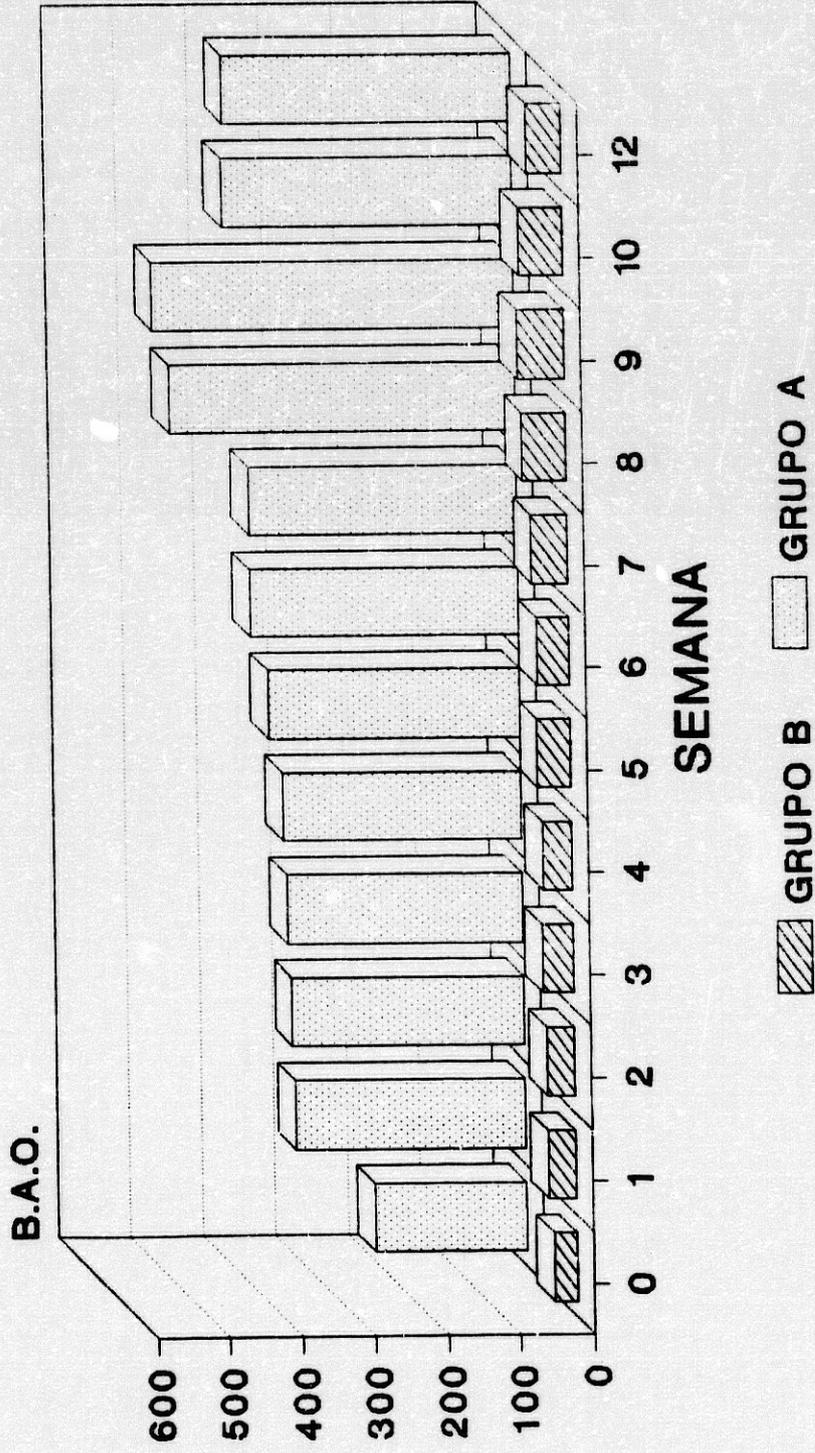
## GRAFICA 7 GRUPOS A y B



# VALORES MEDIOS PG E

## GRUPOS A y B

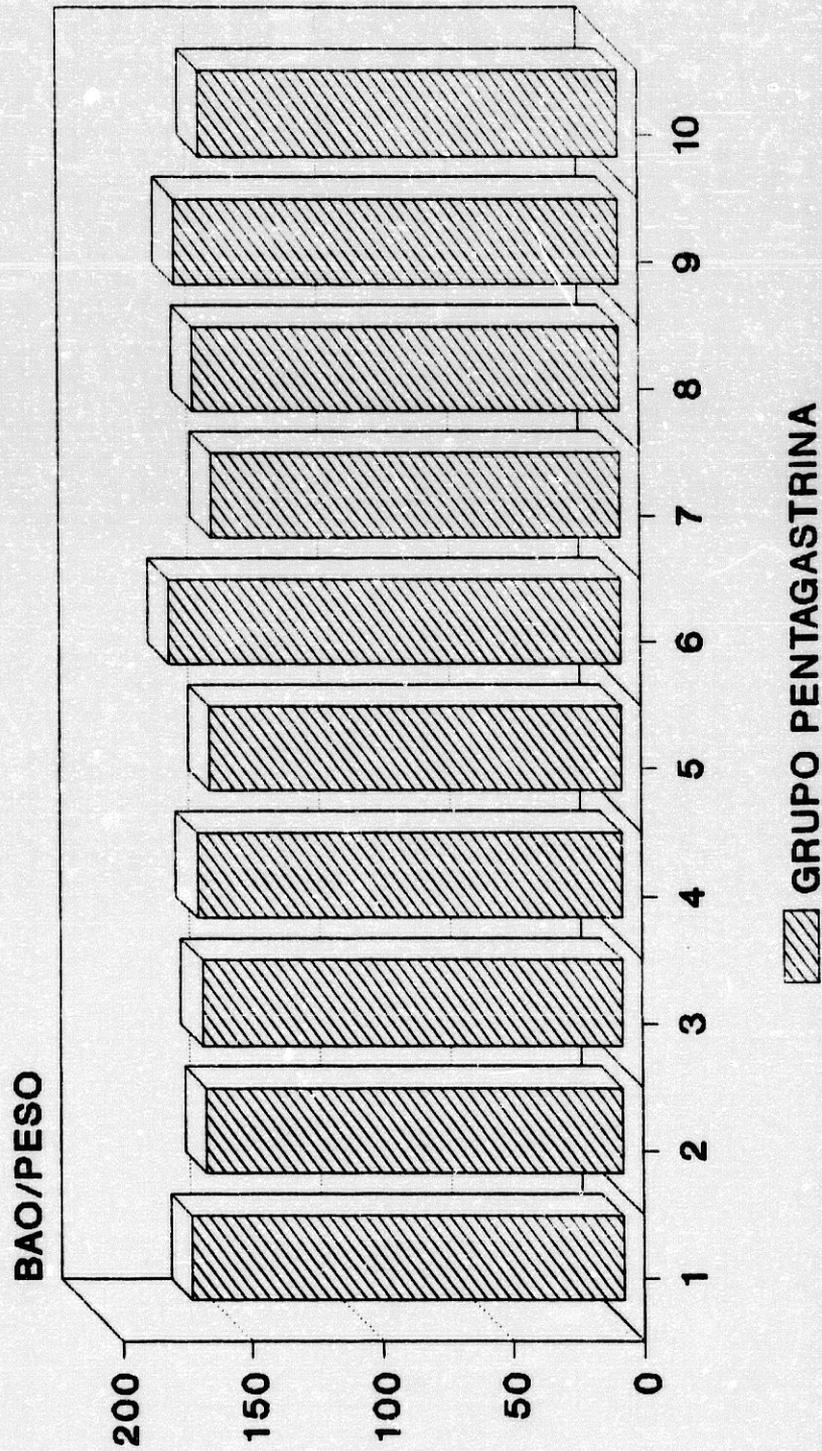
GRAFICA 8



GRAFICA 9

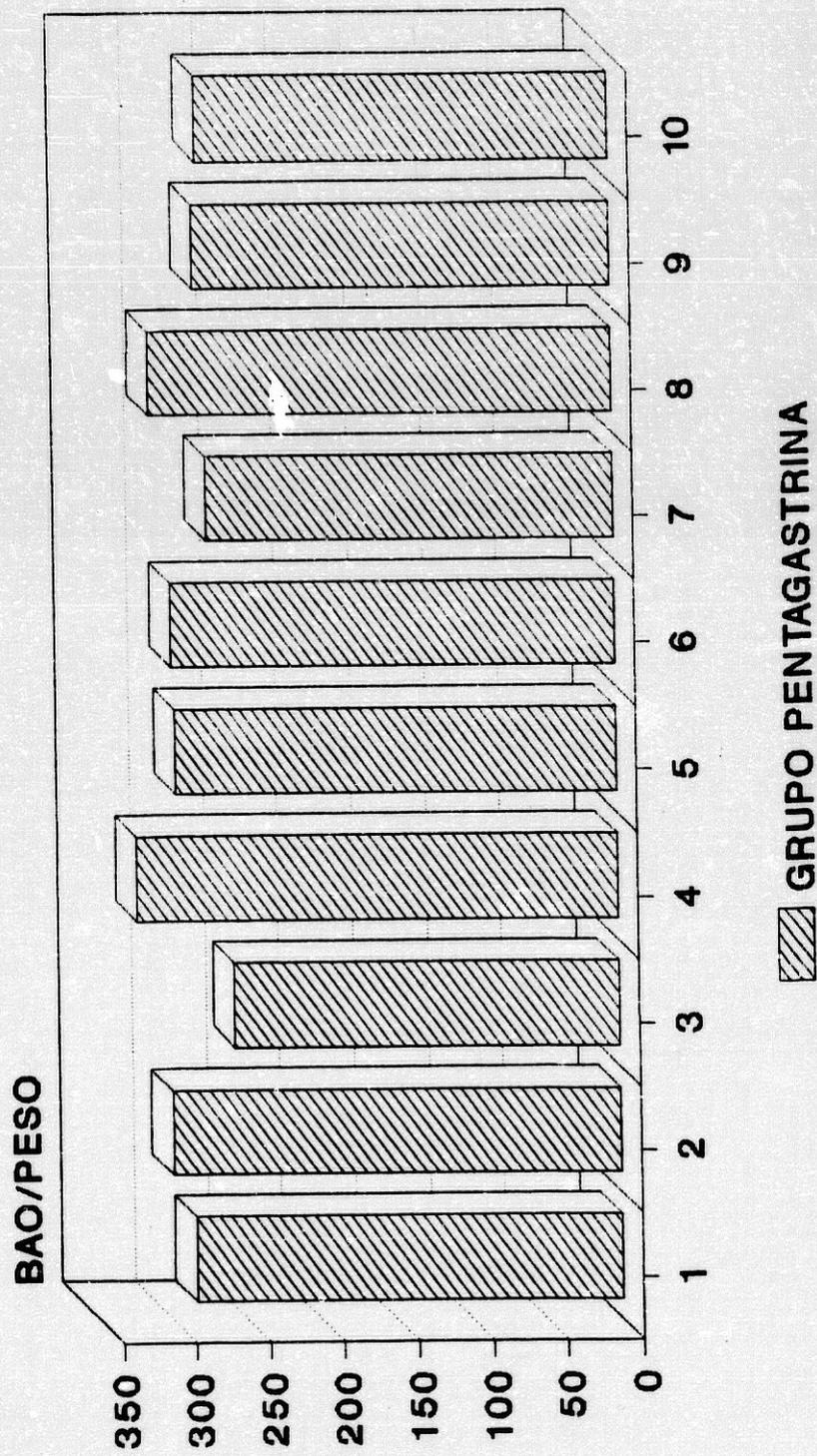
# BAO/PESO

## GRUPO PENTAGASTRINA (P)



Grafica 10

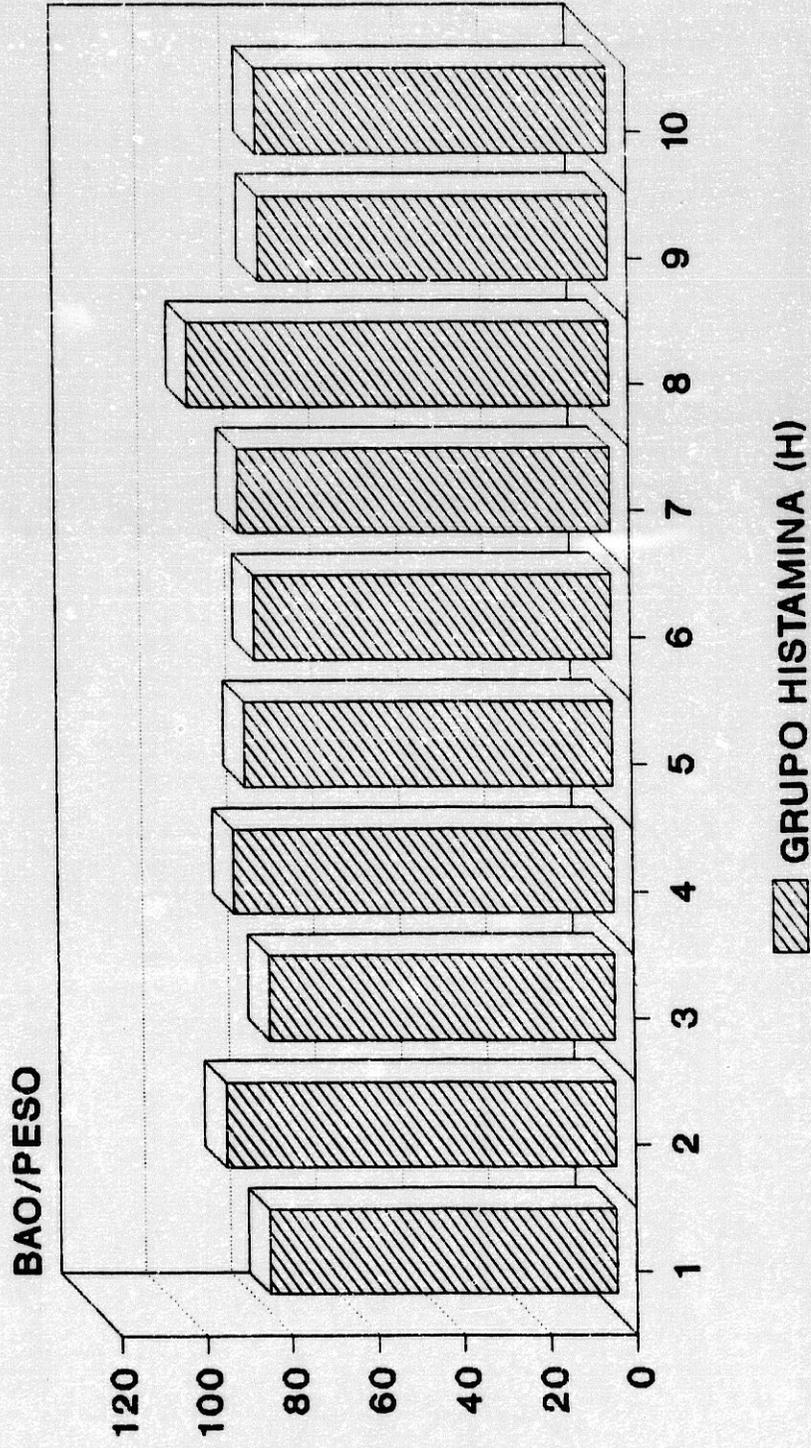
# NIVELES PG E GRUPO PENTAGASTRINA



Grafica 11

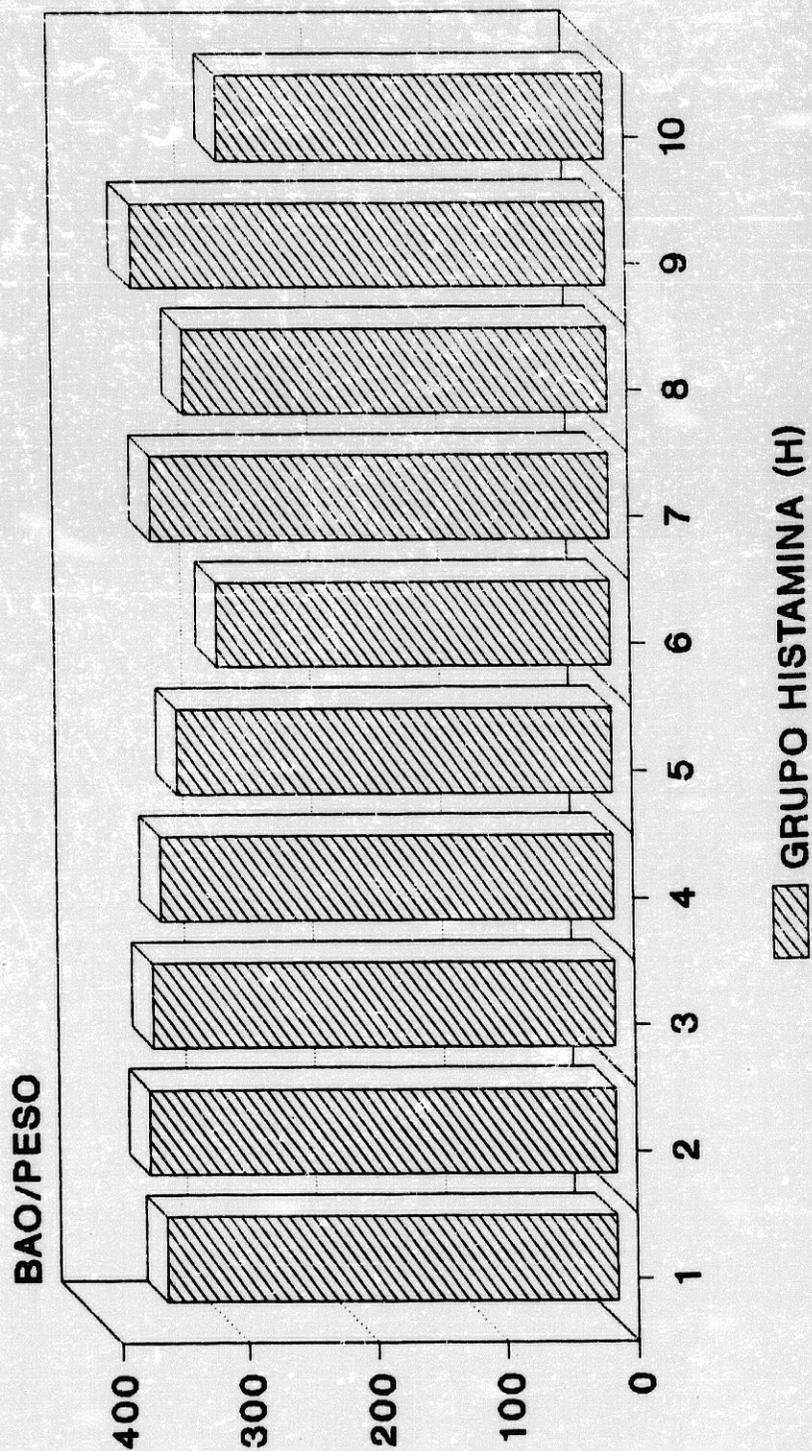
# BAO/PESO

## GRUPO HISTAMINA (H)



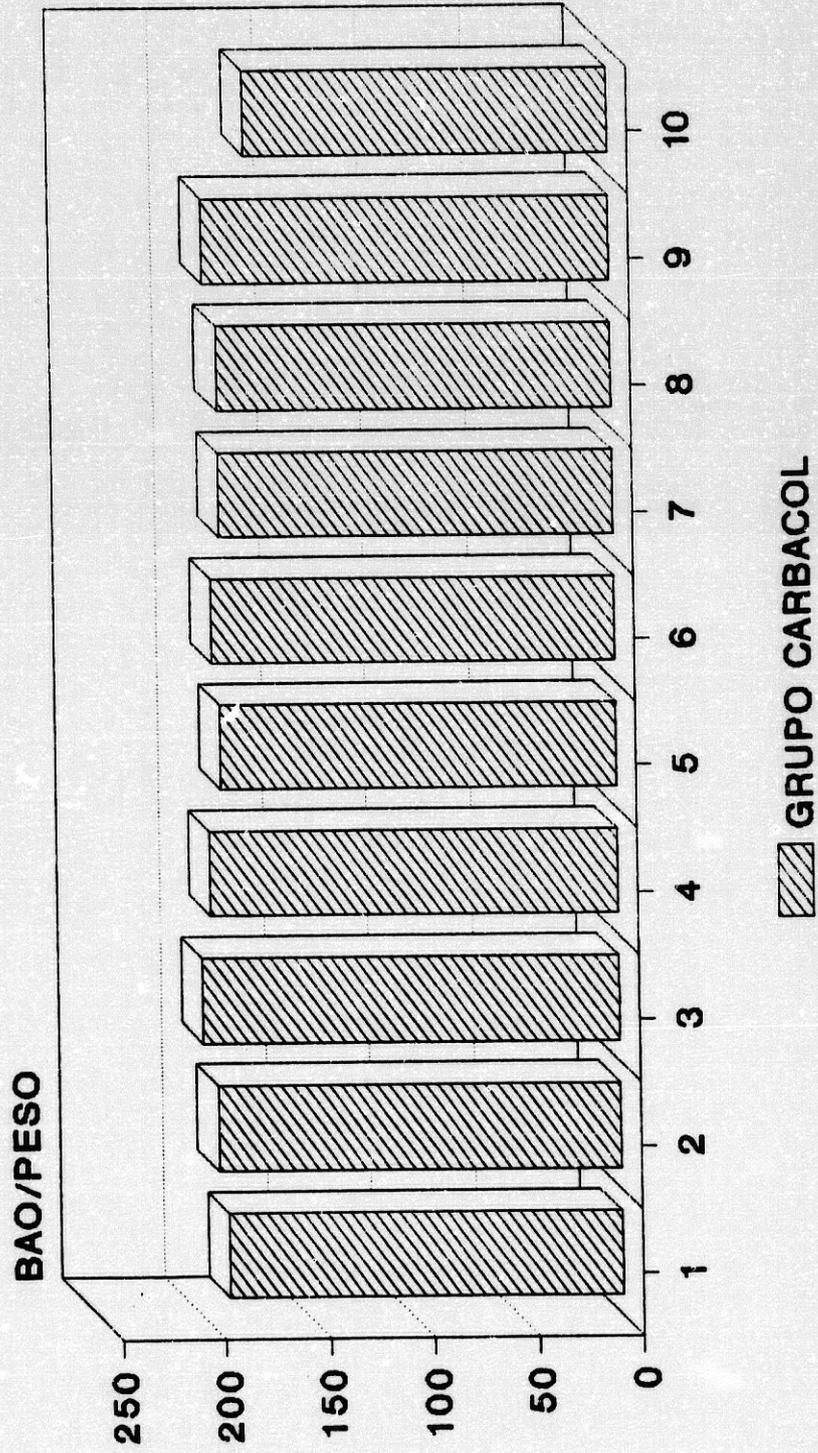
Grafica 12

# NIVELES PG E GRUPO HISTAMINA (H)



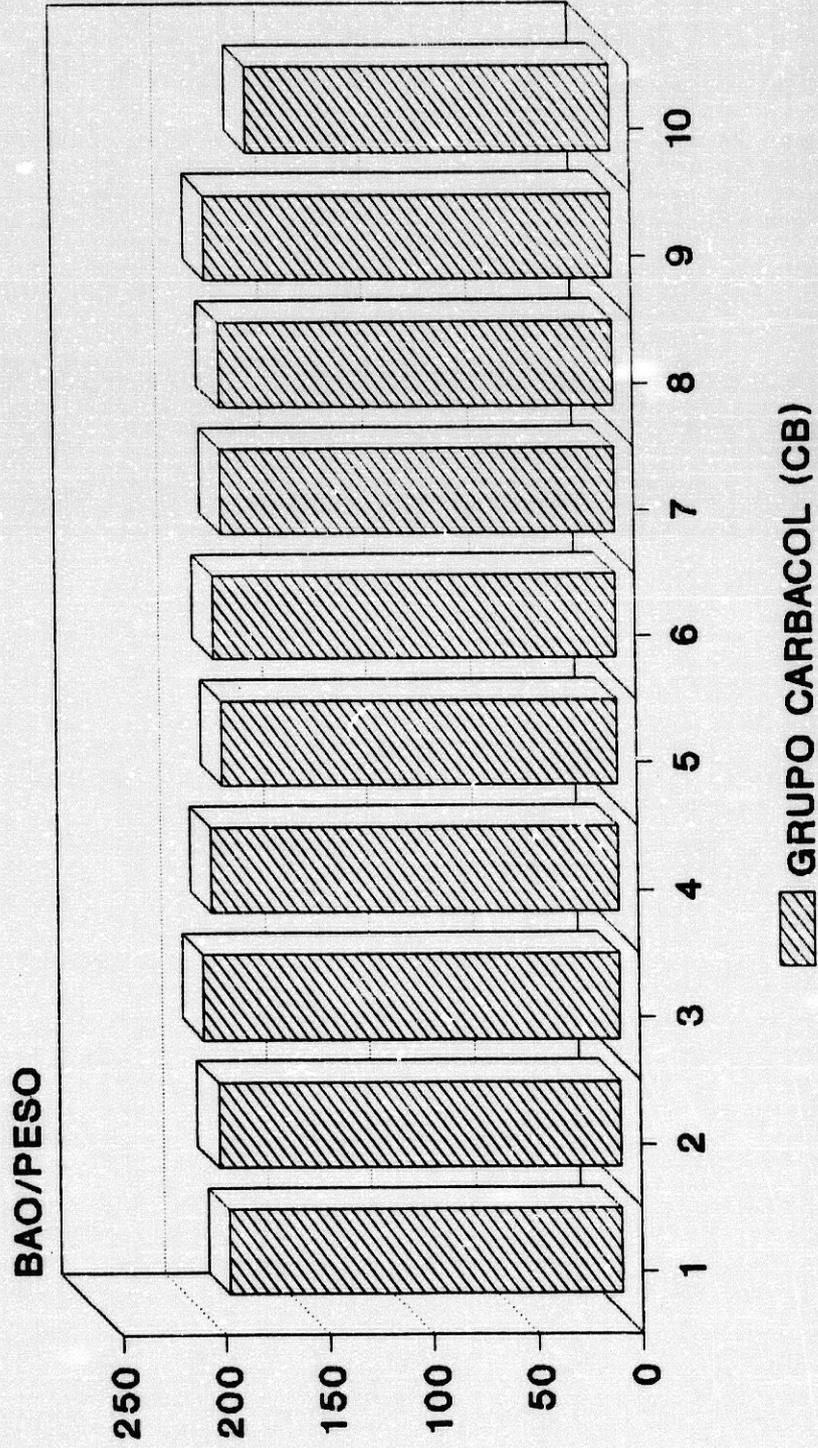
Grafica 13

# BAO/PESO GRUPO CARBACOL (CB)



Grafica 14

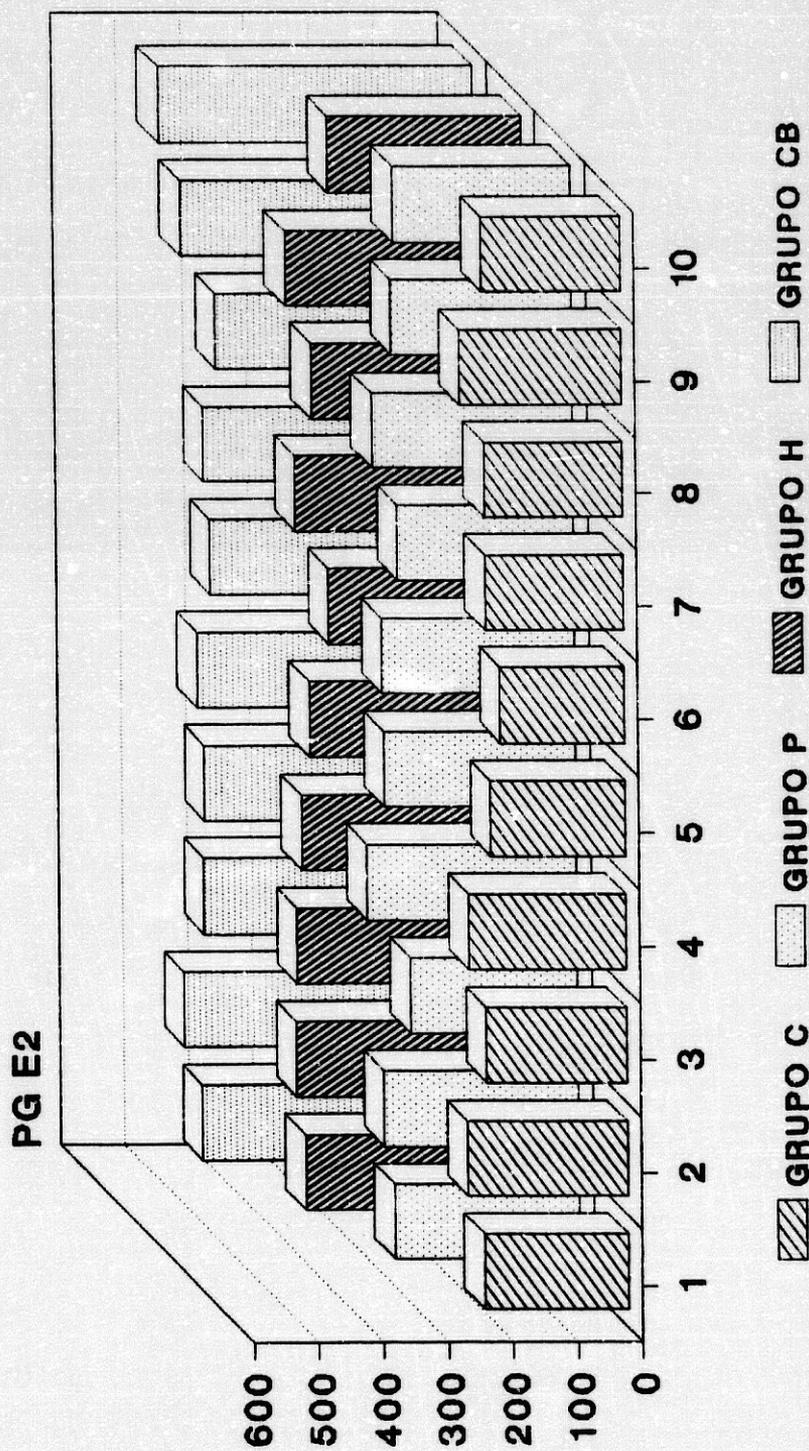
# NIVELES PG E GRUPO CARBACOL (CB)



# VALORES MEDIOS PG E

## GRUPOS C, P, H y CB

GRAFICA 15



**IV. DISCUSSION**

## DISCUSION

La úlcera péptica es una enfermedad que posee una gran relevancia clínica práctica no sólo por su frecuencia, sino por que es un padecimiento crónico que cursa con agudizaciones extremadamente molestas para los pacientes. La frecuencia real es difícil de establecer, pero en cualquier caso, representa un contingente muy importante de los enfermos que acuden a la consulta de un médico general, y casi la mitad de los que acuden al gastroenterólogo presentan manifestaciones clínicas compatibles con una úlcera péptica.

Se calcula que aproximadamente una de cada diez personas sufre manifestaciones ulcerosas a lo largo de su vida; de ellos, el 40% al 50% presentan recidiva de las molestias iniciales dentro de los dos primeros años siguientes a los primeros síntomas. Aun cuando las estimaciones hechas con respecto a la incidencia muestran resultados muy dispares, dependiendo del tipo de úlcera (gástrica o duodenal), del modo de detección (clínica, radiológica, endoscópica o necropsia) y del periodo evaluado, dado que es una enfermedad que cursa con brotes; la incidencia de la úlcera péptica puede calcularse que oscila entre el 2% y el 15%, con predominio de la úlcera duodenal sobre la gástrica.

El avance en el conocimiento etiopatogénico de la enfermedad ulcerosa ha permitido el desarrollo de compuestos farmacológicos que pueden ser efectivos en el tratamiento de cualquier úlcera gastroduodenal no compli-

cada. Sin embargo este tratamiento conservador se encuentra complementado con otro quirúrgico que presenta sus propias indicaciones.

Dentro de las posibles técnicas quirúrgicas, la Vagotomía Gástrica Proximal está ampliamente aceptada, por sus fundamentos anatómo-fisiológicos, como el procedimiento más adecuado para el tratamiento de la úlcera duodenal (GARCIA-SANCHO MARTIN, 1983; MARTINEZ RAMOS *et al.*, 1983, NARBONA *et al.*, 1986, JOHNSTON, 1988, KORUTH *et al.*, 1990; MACYNTIRE *et al.*, 1990, MACINTYRE y MILLAR, 1991; DONAHUE *et al.*, 1993, entre otros). Esta técnica, introducida en 1967 por HOLLE y HART, se caracteriza porque sólo secciona las ramas destinadas al cuerpo y fundus del estómago, y consigue una disminución efectiva de la acidez gástrica sin necesidad de abrir el tracto digestivo respetando, al mismo tiempo, la inervación extragástrica. Se trata, por tanto, de una técnica que presenta una baja mortalidad, menor del 0'5%, y una incidencia muy baja de secuelas.

A pesar de este atractivo planteamiento, es necesario señalar que la VGP presenta un grave inconveniente: una alta tasa de recidivas ulcerosas, que se van incrementando conforme lo hace el tiempo de seguimiento (ver el apartado 3 de la página 219). La recidiva ulcerosa no está relacionada con la edad, sexo, duración de la evolución de la enfermedad ulcerosa o constancia de antecedentes de complicaciones (GRAFFNER *et al.*, 1985; JOHNSTON, 1985; TAYLOR, 1987). En la actualidad la tasa de recidiva ulcerosa varía según los autores consultados y el tiempo de seguimiento del estudio, pero se acepta que en manos experimentadas oscila entre un 5% y 10%; siendo próxima al 20% en manos poco familiarizadas con la técnica. A pesar de

ello, la mayoría de estas recidivas se controlan satisfactoriamente con tratamiento conservador.

Respecto a la causa de estas recidivas, se han descrito diferentes razones, siendo la más aceptada la realización de una vagotomía incompleta, esto es, haber dejado algunas fibras sin seccionar, lo que supone la existencia de un remanente de células parietales inervadas; en este sentido hay que señalar la importancia que posee la experiencia del cirujano, ya que la gran variabilidad anatómica existente, dificulta la realización de una vagotomía completa. Por este motivo se han ideado diferentes test intraoperatorios para comprobar que la vagotomía se ha realizado de forma adecuada (para más detalle nos remitimos al apartado 4 en la pag. 236)

Además de la realización de una vagotomía incompleta, se han propuesto otras posibles causas que incluyen factores neurales y humorales. Con objeto de estudiar con más detalle las causas de esta alta tasa de recidiva ulcerosa, iniciamos una línea de investigación encaminada a demostrar las posibles alteraciones que esta técnica quirúrgica induce sobre los principales factores responsables de la secreción ácida gástrica

En primer lugar demostramos que la regeneración de fibras nerviosas vagales, con la subsiguiente reinervación de la masa de células parietales, es otra posible causa que justifica la recidiva ulcerosa. Para este estudio desarrollamos e introducimos un método propio en cirugía experimental con la finalidad, precisamente, de evitar la regeneración nerviosa. A este procedimiento lo denominamos "Técnica en Legajo", por la apariencia final

que adquiere, y que consiste en la interposición de una barrera mecánica (catéter de silastic), entre los extremos de los nervios seccionados.

Basándonos en parámetros bioquímicos (recuperación de la capacidad de producir ácido), fisiológicos (aumento de la secreción ácida gástrica tras estimulación del nervio vago a nivel cervical) e histológicos (microscopía electrónica y óptica con técnicas de inmunohistoquímica), conseguimos demostrar la regeneración del nervio vago; sin embargo, el comportamiento en la capacidad de secreción ácida gástrica no quedaba completamente explicada por el fenómeno de regeneración nerviosa, de manera que deberían existir otros mecanismos, fundamentalmente de índole humoral, implicados en el proceso de recidiva ulcerosa.

Dentro de este conjunto de mecanismos humorales, decidimos estudiar el comportamiento de la gastrina. Demostramos que, después de realizar una VGP, se produce un incremento en los niveles séricos de gastrina, que justifican en parte la gradual recuperación en la capacidad de secreción ácida gástrica, pero que no la explican completamente. Por este motivo estudiamos otros mecanismos que pudieran estar también implicados: incremento en el número de células parietales, alteración cualitativa y/o cuantitativa en los receptores de las células oxínticas, comportamiento de la histamina, modificación del número de células G. Sin embargo, junto a estos factores agresores o favorecedores de la secreción gástrica existen otros protectores. Ya se ha apuntado la posibilidad de que tras realizar una VGP se impida la liberación de un factor inhibitor fúndico de la secreción ácida y de gastrina (DEBAS, 1983). Pero además de este

hipotético factor inhibidor fúndico, existen otras sustancias con actividad protectora ya demostrada, como es el caso de la PG E<sub>2</sub>, somatostatina, etc. Precisamente este es el objetivo del presente trabajo: demostrar si la VGP induce alguna modificación en los niveles de PG E<sub>2</sub>, de tal manera que una disminución de los mismos se podría considerar otro mecanismo añadido a los anteriores para explicar la recidiva ulcerosa tras VGP.

#### DISCUSION DE MATERIALES Y METODOS.

Para la realización del presente trabajo utilizamos la rata como animal de experimentación. La elección de este animal obedece a diversas razones:

- Especial distribución anatómica del nervio vago. Este animal sólo posee una rama común para el rumen y el cuerpo, zona de secreción gástrica (BAPAT *et al.*, 1977; JOFFE *et al.*, 1979, 1982, 1983; BRACKET *et al.*, 1984) (para más detalle ver apartado 3.D. en la pag. 26), de manera que la sección de esta rama era suficiente para asegurar una VGP completa; sólo en algunos casos se han descrito ramas vagales procedentes del esófago que también debían ser seccionadas (BAPAT *et al.*, 1977); nosotros, sin embargo, no encontramos en ninguna ocasión dicha rama, aunque durante la realización de la VGP esquelatizábamos el esófago 1-1'5 cm para asegurar la inexistencia de esta rama. Con la elección de este animal, además de disponer de una detallada descripción de la técnica operatoria, no era necesario realizar ningún test intracoperatorio de integridad vagal.

- Menor morbilidad. La rata es un animal con especial resistencia ante factores adversos (v.g. infecciones). En todo caso, la totalidad de las intervenciones se realizaron bajo condiciones idóneas de asepsia.

- Simplicidad de cuidados y mantenimiento. Debido al amplio tamaño muestral del presente trabajo, la rata se muestra con un animal de experimentación idóneo. Estos animales se cuidan y manejan sin dificultad en un estabulario, suponen un considerable ahorro económico y permiten aumentar la potencia de los test estadísticos empleados.

- La mayoría de los autores consultados (BAPAT et al., 1977; JOFFE et al., 1979, 1982, 1983; HAKANSON et al., 1980; KONTUREK et al., 1981; MALAGELADA et al., 1986; LEVINE et al., 1989; OKADA, 1989; ISH TOV et al., 1992), emplean este mismo animal de experimentación, lo que nos permite contrastar resultados.

- Comparación con nuestros propios resultados de estudios previos.

Para realizar la VGP, y a diferencia de JOFFE (1982, 1983) que sólo seccionaba el nervio vago, nosotros incluimos la totalidad del paquete vasculo-nervioso tal como describe BAPAT (1977). La isquemia inducida podría influir inicialmente sobre la secreción ácida gástrica, sin embargo, JOFFE ha demostrado que no existen diferencias entre ambos procedimientos.

Para evitar la regeneración nerviosa utilizamos la "Técnica en Legajo", procedimiento desarrollado e introducido por nosotros en cirugía experi-

mental, que es bien tolerado por los animales, técnicamente fácil de realizar, poco traumático, y, sobre todo, completamente eficaz para el propósito con el que fue ideado. (TORRES MELERO, 1989, GALLARDO ORTEGA, 1989; GAITAN PUGLIESE, 1989 y OLBA BARRIONUEVO, 1989).

Para la medición de la secreción ácida basal hemos empleado el método de SHAY (1954), se trata de un método de fácil aplicación, empleado por otros autores (BAPAT, 1977; JOFFE *et al.*, 1979, 1982 y 1983, HAKANSON *et al.*, 1980; IKEZAKI y JOHNSTON, 1983, GRAFFNER *et al.*, 1985) y por nosotros mismos en estudios anteriores (TORRES MELERO, 1989; GALLARDO ORTEGA, 1991). Este método presenta el inconveniente de que puede estimular la secreción basal de ácido. Ciertamente, la ligadura del píloro puede actuar como un estímulo de la secreción gástrica por medios de reflejos nerviosos intramurales (HAKANSON *et al.*, 1980; ALUMETS *et al.*, 1982; VALLGREN *et al.*, 1983). Sin embargo, este mecanismo no afecta a nuestro modelo experimental pues, para ponerse en marcha es necesario tener ligado el píloro durante un periodo mínimo de 6 a 8 horas, mientras que nosotros obteníamos el B.A.O. una hora después de realizar la ligadura (BAPAT, 1977; JOFFE *et al.*, 1982 y 1983; GRAFFNER *et al.*, 1984). Por otra parte, la ligadura pilórica influye sobre el contenido de prostaglandinas de la mucosa gástrica (DUBEZC *et al.*, 1989); se produce un incremento del contenido de Tromboxano B<sub>2</sub>, mientras que el de PG F<sub>2α</sub> disminuye. Los niveles de PG E<sub>2</sub>, que son los que hemos estudiado en el presente trabajo, no se modifican tras ligar el píloro. Además, estas modificaciones aparecen al cabo de 10 horas tras la ligadura, tiempo muy superior al empleado por nosotros para la determinación de PG E<sub>2</sub>, que fue de una hora.

Todos los animales se estudiaron en un periodo postoperatorio de 12 semanas. Los animales se distribuyeron en estas semanas en función al peso con el fin de que en el momento de estudio tuvieran pesos similares (entre 250 y 300 gramos). Existen trabajos (ACKERMAN *et al.*, 1982 y 1984; JACOBS *et al.*, 1986) que demuestran que las ratas más jóvenes poseen una mayor sensibilidad a los estímulos de la secreción gástrica. Por otra parte, también se ha demostrado que los niveles de PG varían en función de la edad, siendo mayores en sujetos más jóvenes (CRYER *et al.*, 1992). Por lo tanto, al encontrarse todos los animales con los mismos pesos en el momento de estudio evitábamos este efecto distorsinador. El estudio se programó para que los pesos finales fueran de 250 a 300 gramos, ligeramente inferiores a nuestros trabajos previos, precisamente por este motivo (mayor sensibilidad a los estímulos de la secreción gástrica y mayor contenido de prostaglandinas en la mucosa del estómago). Del mismo modo, y puesto que la línea de investigación se dirige al estudio del efecto que la VGP induce sobre los principales mecanismos involucrados en la secreción gástrica, pensamos que un seguimiento postoperatorio de tres meses es suficiente, ya que incluye un estudio postoperatorio inmediato (día 0 o mismo día de la intervención) y otro a más largo plazo (12 semanas).

Como hemos mencionado con anterioridad, el periodo de estudio comprende 12 semanas. Este periodo es similar al empleado en nuestros estudios previos, dado que el objetivo del primer trabajo era demostrar la regeneración nerviosa y consideramos que 12 semanas eran suficientes para demostrarla. En nuestros trabajos posteriores decidimos continuar con el mismo tiempo de seguimiento, lo que nos permitía comparar los resultados.

De todas formas, hemos encontrado muy pocos trabajos que estudien las variaciones de las PGs tras VGP, y, en cualquier caso, suelen ser inferiores a 5 semanas (LEVINE y SIRINIEK, 1987; DUBECZZ et al., 1989; ISH TOV et al., 1992).

Hemos elegido el estudio de las PGs, en concreto la E<sub>2</sub>, porque se trata de unos de los principales elementos encargados de mantener y potenciar los mecanismos protectores de la mucosa del estómago: Inhiben la secreción ácida gástrica, incrementan la secreción de moco y bicarbonato, facilitan la renovación celular aumentando la capacidad regenerativa celular, mejoran la microcirculación, mantienen el carácter hidrofóbico de la superficie de las células mucosas, estabilizan la membrana de los lisosomas, inhiben la secreción de gastrina, inhiben la bomba de protones (BERTACCINI et al., 1988; BADER, 1989; CHOQUET et al., 1990; GANA et al., 1992; HOGABOAM et al., 1993; KAO et al., 1993).entre otros). La PG E<sub>2</sub> es la que posee un mayor efecto inhibitor de la secreción ácida y de las que más protege la mucosa gástrica (JOHANSON y RUBIO, 1988; LEVINE et al., 1990), y, al mismo tiempo, es la que se encuentra con mayor frecuencia en la mucosa del estómago (KONTUREK et al., 1981; HIRAISHI et al., 1986; PRECLIK et al., 1987; MINE et al., 1988).

La determinación de PG E<sub>2</sub> se realizó de muestras biópsicas de la mucosa del estómago, porque es aquí donde ejercen las funciones protectoras y, por lo tanto, donde más nos interesa determinarlas. No existe un consenso absoluto acerca de la principal fuente de síntesis de PG E<sub>2</sub>. Hay autores que proponen a la célula parietal (HATT y HANSON, 1988; OTA et al.,

1988), mientras que otros lo discuten proponiendo los macrófagos y las células epiteliales de los capilares como las principales fuentes para la síntesis de PG (GERBER, 1988, CHEN, 1989). De cualquier modo, las biopsias de la pared del estómago incluyen estos tipos celulares y son válidas para nuestro propósito. La determinación luminal de gástrica de PG es problemática pues la mucosa gástrica tiene una gran capacidad catalítica, de tal manera que la concentración luminal de PG E<sub>2</sub> es mucho mas baja que la de sus metabolitos. Por otra parte la determinación de los metabolitos no es satisfactoria pues refleja tanto los cambios en la síntesis como en el metabolismo de las PGs primarias, y además, no refleja las PGs que se han aclarado desde el tejido por la circulación (HAWKEY y RAMPTON, 1985).

Las determinaciones de PG E<sub>2</sub> se realizaron con técnicas de radioinmunoanálisis. Las cantidades de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago son muy bajas, del orden de picogramos por miligramo de muestra, por lo que es necesario el empleo de una técnica muy sensible como es el caso del RIA. Esta técnica posee una sensibilidad menor de 10 ng/mg, es segura y eficaz, y es bastante específica. En nuestro caso las reacciones cruzadas con otras sustancias son muy bajas (menor de 0'5%), sólo puede ser significativa con la PG E<sub>1</sub> (3'7%), pero es una sustancia que posee las mismas funciones que la PG E<sub>2</sub>, y que no alteran nuestro objetivo.

La biopsia de la pared del estómago se obtienen de una zona intermedia entre cuerpo y antro. Una vez demostrado que no existen diferencias en el contenido de PG E<sub>2</sub> entre fundus y antro (PAYNO *et al.*, 1989; PRECLIK *et*

al., 1989), la zona situada entre ambas regiones es la que presenta mayor facilidad, desde un punto de vista técnico.

Para inhibir la síntesis de PG E<sub>2</sub> utilizamos la indometacina, sustancia que es muy efectiva para lograr este efecto. Con la dosis que hemos utilizado (5 mg/kg por vía intraperitoneal) inducen una reducción superior al 90% (OKADA *et al.*, 1989). La indometacina presenta el inconveniente de su nula solubilidad en el agua, es una sustancia que se disuelve sin dificultad en otras sustancias (alcohol, éter, cloroformo) que son muy irritantes para el peritoneo de los animales. El problema se resolvió, tras consultar con el Departamento de Farmacología de nuestro hospital, diluyéndola en dimetilacetamida, muy bien tolerada por los animales.

En la segunda parte de nuestro estudio experimental, hemos comprobado si los principales estimulantes de la secreción ácida gástrica influyen sobre los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago. Dado que los tres mecanismos más importantes para la actividad secretora de la célula parietal son el estímulo vagal, la gastrina y la histamina, utilizamos carbacol, pentagastrina e histamina para realizar el estudio. Las dosis utilizadas (40 µg/kg, 250 µg/kg y 10 mg/kg, respectivamente) son las que producen una secreción ácida gástrica más próxima a la secreción ácida gástrica máxima de la rata (IKEZAKI y JOHNSON, 1983).

## DISCUSION DE LOS RESULTADOS.

### 1.- Resultados de la secreción ácida basal.

Como hemos comentado con anterioridad, el principal objeto del presente trabajo es comprobar si la VGP induce alguna modificación sobre los niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago. Sin embargo, la producción celular de prostaglandinas no significa siempre que estas posean efecto fisiológico (GERBER, 1988). Habida cuenta que la prostaglandina E<sub>2</sub> induce una efecto inhibitor de la secreción ácida gástrica, la determinación del B.A.O. en los animales intervenidos es válido con parámetro para valorar si la Prostaglandina E<sub>2</sub> medida en la mucosa, es funcionante.

En primer lugar, encontramos unos niveles basales de secreción ácida en las ratas control superiores a las obtenidas en nuestros trabajos previos. Esta variación puede obedecer fundamentalmente a dos razones.

La primera es la diferente técnica empleada para realizar las determinaciones. En los trabajos anteriores, determinábamos el volumen de secreción aspirando el contenido gástrico, mientras que en el presente trabajo, aprovechando que tenemos que extraer y abrir el estómago para obtener las biopsias para medir las PGs, este parámetro lo obtenemos vaciando el contenido del estómago en un recipiente una vez que éste se ha aislado y extraído del animal. Es posible que con esta técnica los volúmenes de secreción sean superiores, y el cálculo final del B.A.O. resulte también incrementado.

La segunda se deriva de las diferentes condiciones de los animales empleados. En nuestro caso, las ratas tienen un peso medio en el momento de ser estudiadas que oscila entre 250 y 300 g., inferiores a los empleados con anterioridad. Se sabe que la sensibilidad de las células parietales ante el estímulo de los principales secretagogos es superior cuanto más joven es el animal, es decir, cuanto menor es su peso.

Sin embargo, el comportamiento del B.A.O. en ambos Grupos sí es similar a los obtenidos en nuestros trabajos previos. En ambos Grupos se va produciendo un incremento progresivo de esta variable, hasta alcanzar un pico en las semanas 7ª y 8ª. Tanto en el Grupo A (VGP + TL) como en el Grupo B (VGP + TL + Indometacina) aparece una reducción muy significativa del B.A.O. en la semana 0 (mismo día de la intervención) ( $0'33 \mu\text{mol/h/100 g.}$  en el Grupo A y  $0'34 \mu\text{mol/h/100 g.}$  en el Grupo B), es decir se trata de un jugo prácticamente aclorhídrico. Es posible que realmente lo sea, y que los pequeños valores que presenta el B.A.O. sean un artefacto del método de valoración. La gran diferencia de secreción que existe entre el B.A.O. en la semana 0 de las ratas vagotomizadas y las ratas Control, son indicativas de que la vagotomía se realizó de forma correcta en todos los casos, y que, por lo tanto, no han quedado fibras vagales intactas que actúen sobre las células parietales.

Después de esta reducción inicial, se va produciendo una gradual recuperación de la producción de ácido, de tal manera que se van reduciendo las diferencias con el Grupo CONTROL, sin embargo, ahora comienzan a aparecer diferencias entre los Grupo A y B.

En el caso del Grupo A (VGP + TL) los valores del B.A.O. son inferiores a los del Grupo B (VGP + TL + Indometacina) de forma muy significativa ( $p < 0.001$ ) (ver apartado 1.B. pag. 309). Puesto que ambos Grupos sólo difieren en el tratamiento previo con indometacina (Grupo B), es lícito pensar que tal diferencia se debe al efecto de esta sustancia, es decir, la inhibición de la síntesis de PG E<sub>2</sub>, por lo tanto, la PG E<sub>2</sub> aislada en la mucosa del estómago es funcional.

Aunque el Grupo B presenta valores del B.A.O. superiores al Grupo A, y esta diferencia está presente en todas las semanas postoperatorias, en ambos casos se alcanza un pico en la 7ª y 8ª semana del postoperatorio. Las razones por las que se alcanzan estos valores máximos en este preciso momento del postoperatorio no las conocemos. Probablemente, la VGP induce modificaciones en la fisiología de la secreción que tienen un carácter compensador, es decir, al eliminar uno de los secretagogos (nervio vago), el resto de los elementos favorecedores de la producción de ácido tiendan a incrementar su actividad para reestablecer la situación que presentaban antes de ser intervenidas. Estos factores pueden incluir entre otros: un incremento en los niveles de gastrina (LIND *et al.*, 1990; GALLARDO ORTEGA, 1991; LONROTH *et al.*, 1991); incremento en los niveles de histamina (TROIDL *et al.*, 1978; MAN *et al.*, 1981), alteraciones en el número de células parietales (LEY *et al.*, 1973; HAKANSON *et al.*, 1983; HOLLE *et al.*, 1985), modificaciones en la población de células productoras de gastrina (HAKANSON *et al.*, 1983; HOLLE *et al.*, 1985; KANARBITSEVA y MIGUNOVA, 1990, CAO *et al.*, 1991), alteraciones funcionales de las células parietales (aumento de su sensibilidad, modificaciones de sus receptores, etc.),

Respecto a los Grupo P (Pentagastrina), H (Histamina) y CB (Carbacol), los resultados del B.A.O. sólo tienen como utilidad que nos permiten asegurar que las dosis empleadas han sido efectivas para estimular la secreción de ácido. En todos los casos se produjo un incremento muy significativo del B.A.O. respecto al Grupo CONTROL. Ciertamente, el verdadero interés de estas sustancias en nuestro trabajo es comprobar si los principales secretagogos de la secreción ácida ejercen alguna influencia en los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago. Al comprobar el gran incremento del B.A.O., demostramos que los secretagogos han ejercido correctamente su función, por lo que al estudiar los niveles de PG E<sub>2</sub> en esos mismos animales, tenemos la seguridad de que se encuentran bajo el efecto de estas sustancias (Pentagastrina, Histamina y Carbacol).

## 2.- Niveles de Prostaglandina E<sub>2</sub>.

Los niveles de PG E<sub>2</sub> son diferentes en estos Grupos. En los animales del Grupo CONTROL se aprecia una media de 221'18 pg/mg, en el Grupo A (VGP + TL) es de 362'70 pg/mg, mientras que en Grupo B (VGP + TL + Indometacina) es de 46'334 pg/mg. El Análisis de la Varianza de una vía para estos valores (apartado 1.B.2. pag. 310) demuestra que son diferentes con una alta significación estadística ( $p < 0'001$ ).

En el Grupo A se puede apreciar un progresivo incremento de esta variable desde la semana 0 (208'19 pg/mg) hasta alcanzar un valor máximo en las semanas 8 (476'88 pg/mg) y 9 (498'27 pg/mg), posteriormente, semanas 10 y 12, vuelven a descender. El ANOVA-1 (apartado 1.D.1.b. pag. 320)

demuestra que existen diferencias entre las semanas. El test de TUKEY nos permite estudiar las semanas que tienen un comportamiento diferente entre si. En la semana 0 aparecen los niveles más bajos, en las semanas 1, 2, 3, 4 y 5 los niveles son similares, pero superiores a los de la semana 0, posteriormente, en las semanas 6, 7, 10 y 12, los niveles son superiores a las anteriores, y se comportan como un estadio previo a las semanas 8 y 9 que es donde alcanzan los valores más altos. De estos resultados se deduce que la VGP induce un incremento de los niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago de la rata. Este incremento es progresivo y alcanza un valor máximo en la semana 9. Si incluimos los animales del Grupo CONTROL en el estudio estadístico, el análisis de la varianza de una vía continúa siendo muy significativo (apartado 1.E.1.b. pag. 334) ( $p < 0.001$ ), y si comparamos todas las semanas contra el CONTROL (TEST de DUNNETT), podemos comprobar que excepto la semana 0, que no presenta diferencias, todas las demás mantienen unos niveles de PG E<sub>2</sub> superior a los del Grupo CONTROL. Por tanto, la mucosa gástrica bien incrementa la capacidad síntesis de PG E<sub>2</sub>, bien disminuye la degradación de la misma, y, puesto que la ratas se encuentran sometidas a VGP, puede pensarse que estos efectos derivan de la deprivación de la estimulación vagal. Sin embargo, los niveles de PG E<sub>2</sub> se van incrementando en el transcurso del postoperatorio, y, dado que se ha empleado un método absolutamente eficaz para prevenir la regeneración nerviosa (Técnica en Legajo), deben existir, además del nevio vago, otros factores responsables de este comportamiento.

El hecho de que la semana 0 no muestre diferencias significativas respecto al Grupo CONTROL puede ser consecuencia de que no haya

transcurrido el tiempo suficiente para que se pongan en marcha todos estos mecanismos, puesto que estos animales se estudian una hora después de haber realizado la VGP.

El incremento que se produce en las semanas posteriores del estudio pueden derivarse de las modificaciones que la propia VGP ejerce sobre la fisiología de la mucosa del estómago.

Existen trabajos que demuestran que la VGP induce modificaciones en el contenido de PGs de la mucosa del estómago, si bien, al estar sometidos a condiciones experimentales diferentes a las nuestras, los resultados no son absolutamente comparables.

Algunos autores (DUBECZ *et al.*, 1989) demuestran que tras realizar una VGP se produce una disminución en el contenido de PG F<sub>1α</sub>. Sin embargo, otras prostaglandinas no sufren ninguna modificación, como es el caso de la PG F<sub>2α</sub> o el TX B<sub>2</sub>. En este estudio se obtienen las determinaciones diez horas después de realizar la VGP, tiempo que consideramos insuficiente para poder obtener conclusiones. No obstante, en este mismo trabajo se demuestra que esta influencia es variable según el estado de la mucosa, produciéndose un descenso más marcado en aquellos animales en los que se habían inducido úlceras experimentalmente.

Otros autores también demuestran un incremento en la citoprotección celular tras VT, así como en el contenido de prostaglandina E<sub>2</sub> de la mucosa gástrica y duodenal (LEVINE *et al.*, 1989; 1990). Este estudio se

realiza a los siete días de la intervención, siendo por tanto coincidente con los resultados obtenidos por nosotros en la semana 1 del postoperatorio.

No sólo la vagotomía induce un incremento en los niveles de PG. Otras intervenciones quirúrgicas, como el Billroth I y II, producen el mismo efecto. En este caso, el incremento de la PG E<sub>2</sub>, podría ser consecuencia de la gastritis que estas intervenciones causan en la mucosa gástrica (PAYNO *et al.*, 1989). El *Helicobacter Pylori* también interfiere en los niveles de PG de la mucosa gástrica (TANA *et al.*, 1989), y, al igual que en el caso del Billroth I y II, es posible que sea consecuencia de la gastritis que produce en la mucosa del estómago.

Otras evidencias indirectas el aumento de PGs tras VGP se obtienen de trabajos experimentales donde se demuestra un incremento en la producción de moco después de realizar esta intervención quirúrgica (SEIDLER *et al.*, 1987)

En definitiva, está demostrado que diversos tipos de intervenciones quirúrgicas, que incluyen la vagotomía, pueden modificar los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago. Sin embargo, los mecanismos responsables de este particular comportamiento de las PGs no son bien conocidos.

Algunos autores consideran que este efecto se deriva de la disminución de la acidez del estómago más que un efecto propio de la vagotomía (LEVINNE *et al.*, 1986), dado que el empleo de sustancias inhibidoras de la

secreción ácida gástrica, como la cimetidina y la atropina, inducen el mismo fenómeno. No obstante, otros autores obtienen resultados contrapuestos, de tal manera que la cimetidina disminuye el contenido de tanto de PG E<sub>2</sub> como de 6-keto-PG F<sub>2α</sub> (ARAKAWA *et al.*, 1986). En cualquier caso, se ha demostrado que los antiácidos inducen una modificación en el perfil del contenido de prostaglandinas, incrementándose la E<sub>2</sub> y F<sub>2α</sub> a expensas de la PG A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> y TX A<sub>2</sub> (PRECLIK *et al.*, 1988, 1989), ahora bien, esta respuesta podría deberse a un efecto directo de los antiácidos o al aumento del pH que provocan.

También se ha propuesto que las lesiones que determinadas intervenciones quirúrgicas inducen en la mucosa del estómago son las responsables del aumento de las PGs. Ya hemos comentado como el Billroth I y II producen un incremento de la PG E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica. Este mecanismo tiene un fundamento fisiopatológico claro. Dado que las PGs son importantes para el mantenimiento y potenciación de los mecanismos de defensa, resulta lógico que cualquier situación que produzca algún tipo de alteración en la integridad de la mucosa induzca un incremento de las PGs como mecanismo protector.

Nosotros consideramos pues, que la modificación de la PG E<sub>2</sub> tras VGP es un proceso multifactorial.

En primer lugar podría ser consecuencia del efecto de la histamina. La vagotomía gástrica proximal produce modificaciones en el contenido de histamina en la mucosa del estómago (TROIDL *et al.*, 1978, MAN *et al.*, 1981;

-----

LONROTH et al., 1991; COURILLON-MALLET et al., 1992). A su vez, la histamina produce un incremento en los niveles de PG E<sub>2</sub> (ARAKAWA et al., 1986; BERATCCINI, 1988; NISHIWASHI et al., 1988). Por lo tanto, el aumento de la histamina podría repercutir indirectamente en el incremento de la PG E<sub>2</sub>. La histamina y la PG E<sub>2</sub> están muy relacionadas en la fisiología de la secreción ácida gástrica. La histamina actúa sobre sus propios receptores incrementando los niveles de AMPc, después de haber activado la adenilciclase; por su parte, la PG E<sub>2</sub> también actúa sobre su propio receptor de la célula parietal, y activando la subunidad inhibidora de la adenilciclase, frena la producción de AMPc. Esta estrecha relación podría justificar que el incremento de histamina se acompañe de un aumento paralelo de PG E<sub>2</sub> como mecanismo compensador, y las modificaciones en los niveles de AMPc, o en su defecto, la actividad de la adenilciclase podría ser en último término, la responsable de este equilibrio. También se ha comprobado que esta íntima relación se pone de manifiesto en sentido contrario, de tal manera que, las PGs liberan histamina de células no parietales (HALTER y SCHURER-MALY, 1991).

Por otro lado, es bien conocido el efecto que la VGP induce en los niveles de gastrina en la mucosa del estómago. Se produce un incremento de gastrina (LIND et al., 1990; GALLARDO ORTEGA, 1991; LONROTH et al., 1991) que obedece fundamentalmente a tres mecanismos. El primero es la pérdida de la inhibición por un pH bajo al reducirse la secreción de ácido (ALUNETS et al., 1980; BLAIR et al., 1986; NULLHOAND et al., 1988). En segundo lugar podría ser consecuencia de un incremento en el número de células G (HAKANSON et al., 1983; HOLLE et al., 1985; NULLHOLAND et al.,

1985; CAO et al., 1991; KANAREITSEVA y MIGUNOVA, 1991). En tercer lugar se ha implicado como tercer mecanismo la pérdida de un reflejo o sustancia inhibitoria que actuaría sobre las células G impidiendo la formación de gastrina (FELDMAN et al., 1979; DEBAS et al., 1983; HOLLINSHEAD et al., 1985, BUSMAN et al., 1987; GREENBERG, 1987; LEE et al., 1990). En la bibliografía existen evidencias indirectas de que la acción de la gastrina se acompaña de un incremento del nivel de PG; la pentagastrina incrementa el flujo sanguíneo en la mucosa del estómago, y se proponen a las PGs como las sustancias que median este efecto (HOLM y JAGARE, 1992). Por tanto, el incremento de la PGs tras VGP podría ser consecuencia del efecto de la gastrina, que se encuentra aumentada después de realizar esta intervención quirúrgica.

Por otra parte, existen otras sustancias que pueden influir en el contenido de PG de la mucosa, incluso podrían realizar sus funciones por medio de ellas, tal es el caso de la somatostatina (ROMANO et al., 1986), EGF (HATT y HANSON, 1988), secretina (MINE et al., 1988, TAKEUCHI et al., 1991) entre otras. Si la VGP produce alteraciones en los niveles de estos agentes humorales, y a su vez estos influyen en el contenido de PG, al igual que ocurre con la histamina y la gastrina, la VGP produciría las modificaciones en el contenido de PG por un mecanismo indirecto derivado de estas modificaciones hormonales.

La VGP induce también un incremento en el número de células parietales de la mucosa gástrica, considerando éstas como el origen de la PG E<sub>2</sub> como

apuntan algunos autores (HATT y HANSON, 1988; OTA et al., 1988), resulta evidente que el contenido de PG E<sub>2</sub> se encuentre incrementado tras VGP.

No hay que olvidar, sin embargo, que los animales de nuestro modelo experimental se encuentran sometidos a situaciones que pueden influir sobre el contenido de PGs., tal es el caso de la ligadura pilórica o método de Shay. Este técnica, empleada para determinar la producción de B.A.O., puede influir sobre el contenido de PG de la mucosa del estómago (DUBECZ et al., 1989). Estos autores demuestran que el contenido de PG F<sub>2a</sub> y TX B<sub>2</sub> se modifica 10 horas después de haber realizado una ligadura pilórica, y apuntan la posibilidad de que estas variaciones aparezcan con anterioridad. Sin embargo, nuestros animales sólo mantuvieron la ligadura del píloro una hora, tiempo muy inferior al empleado por estos autores y por lo tanto, este factor podría no haber influido. De todas formas, todos los animales se encuentran sometidos a las mismas condiciones experimentales, y, si la ligadura pilórica hubiera alterado el contenido de PG E<sub>2</sub>, lo habría hecho por igual en todos los Grupos.

La variación que los niveles de PG E<sub>2</sub> sufren en el transcurso del tiempo postoperatorio, alcanzando un pico en la semana 9, es posible que se deba a que el conjunto de factores responsables del incremento de PG E<sub>2</sub> tras VGP actúen en mayor medida en este preciso momento del postoperatorio. Considerando los resultados de trabajos previos, la gastrina sí puede justificar el incremento de la PG E<sub>2</sub>, pero no el el pico que se alcanza en la semana 9, puesto que experimenta una elevación inicial en las dos primeras semanas para mantenerse con posterioridad con unos valores

superiores a los controles, pero de manera constante (GALLARDO ORTEGA, 1991). Posiblemente la histamina sea la responsable de la aparición de este pico, y en este sentido estamos realizando un estudio encaminado a comprobar el comportamiento de esta hormona después de realizar la VGP.

En el Grupo B, los niveles de PG E<sub>2</sub> son inferiores de forma muy significativa a los otros Grupos. Estos resultados derivan precisamente de que en este Grupo utilizamos indometacina para inhibir la síntesis de PG. El interés que presenta este Grupo B resulta de observar los resultados conjuntos del B.A.O. y de PG E<sub>2</sub>. Efectivamente, en este Grupo la producción de ácido es superior de forma significativa al Grupo A (VGP + TL) (ver apartado 1.C.2. en la pag. 313), sin embargo continúa siendo inferior al Grupo CONTROL (apartado 1.E.2.a. en la pag. 337), lo que es indicativo de que las PGs determinadas son funcionantes, y por lo tanto el incremento observado en el Grupo A no corresponde simplemente a un aumento de los depósitos.

Para completar el estudio, decidimos comprobar si los principales secretagogos ejercen alguna influencia en los niveles de PG E<sub>2</sub>. En los tres casos Grupo P (Pentagastrina), H (Histamina) y CB (Carbacol) se produce un incremento significativo de PG E<sub>2</sub> de la mucosa gástrica.

Estos resultados apoyan la hipótesis antes mencionada de que la elevación de PG tras VGP corresponde, al menos en parte, a una elevación de la gastrina y la histamina.

La justificación de este fenómeno puede estar en las propias características fisiológicas de estas sustancias. Todas ellas son estimulantes de la producción de ácido, de manera que la mucosa del estómago puede actuar, en respuesta al estímulo de estos secretagogos, incrementando la producción de PG E<sub>2</sub> como un mecanismo compensador.

La histamina y la PG E<sub>2</sub> actúan sobre la célula parietal por medio de receptores diferentes, sin embargo, utilizan complejos intracelulares similares para ejercer sus funciones, la histamina estimula la adenilciclase para incrementar el AMPc, mientras que la PG E<sub>2</sub> induce un efecto contrario. Precisamente esta relación tan estrecha puede ser la responsable de que la elevación de una de ellas se acompañe de un incremento de la otra con una finalidad contrareguladora.

La gastrina podría inducir un incremento de PG E<sub>2</sub> de forma directa o bien por el incremento que induce en la formación de histamina. En cualquier caso, hay trabajos que demuestran que la pentagastrina induce un incremento de la microcirculación de la mucosa y que esta podría estar mediada por la producción de PGs (HOLM y JAGARE, 1992).

El carbacol también provoca un importante aumento de los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago. De este hecho se deduce que la realización de una VGP debería inducir una disminución de los niveles de PG al retirar el estímulo colinérgico. Sin embargo, volvemos a insistir en que las modificaciones que la vagotomía provoca en el contenido de PGs, no se debe únicamente a la privación del estímulo vagal; sino que, aparecen

simultáneamente otras alteraciones en la fisiología de la secreción que pueden influir sobre el contenido de PG. Al igual que en los casos anteriores, este incremento puede explicarse por la relación en los mecanismos intracelulares activados tras la acción de ambas sustancias. La estimulación colinérgica actúa fundamentalmente utilizando el  $Ca^{++}$  como segundo mensajero, por otro lado, la PG también puede influir en este sistema (SEIDLER et al., 1987; CHEN et al., 1988; CHOQUET et al., 1990).

#### DISCUSION GENERAL.

En un principio, la hipótesis de trabajo era que la VGP indujera un descenso en los niveles de PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago que podría justificar el incremento progresivo en la producción de ácido observada en nuestros trabajos previos, y también la aparición de recidivas ulcerosas por la disminución de uno de los mecanismos protectores de la mucosa gástrica más importantes.

Sin embargo, los resultados obtenidos han sido diferentes. La VGP induce un incremento progresivo en los niveles de PG E<sub>2</sub>, al menos en un periodo postoperatorio de tres meses. No obstante, este incremento podría corresponder simplemente a un aumento en los depósitos de esta sustancia, pero carente de actividad fisiológica. La observación de los resultados del B.A.O. del Grupo B demuestran claramente que este incremento corresponde a una PG E<sub>2</sub> con una actividad fisiológica conservada. La administración de indometacina en este Grupo B se acompaña de un importante descenso en los niveles de PG E<sub>2</sub>, así como de un incremento significativo en la producción

de ácido que, no obstante, sigue siendo inferior al del Grupo CONTROL de forma estadísticamente significativa.

El incremento de los niveles de PG E<sub>2</sub> se hace patente a partir de la semana 1, y es progresiva hasta alcanzar un pico en las semanas 8 y 9. Sin embargo, la semana 0 nos muestra diferencias respecto al Grupo CONTROL, y posiblemente se deba a que el estudio se hace una hora después de realizar la VGP, no haya dado tiempo suficiente para que se pongan en marcha los mecanismos reponsables de este incremento.

El comportamiento del B.A.O. ha sido similar al que hemos obtenido en trabajos previos, y sigue una dinámica parecida al de la PG E<sub>2</sub>. En primer lugar, la semana 0 muestra un descenso muy acusado respecto al Grupo CONTROL, lo que es útil para confirmar que la técnica se ha realizado correctamente. Posteriormente, al igual que la variable PG E<sub>2</sub>, se va produciendo un incremento progresivo en el B.A.O. alcanzándose un pico en las semanas 7 y 8.

La isquemia inducida por la intervención puede justificar en parte estos resultados. Al realizar la denervación de las regiones ácido-secretoras, se liga el paquete neurovascular completamente, interrumpiendo el flujo sanguíneo de la mucosa. La recuperación progresiva de la irrigación a través de colaterales, podría ser el responsable de la recuperación del quimismo. Se conoce el efecto limitante sobre la secreción de ácido que posee la limitación del flujo sanguíneo (LEUNG *et al.*, 1986), de forma que

la isquemia inicial actuaría como factor limitante, para después, al irse recuperando, permitiera una secreción acida mayor.

No obstante, la realización de una VGP superselectiva, en la que se seccionan únicamente las fibras nerviosas, respetando los vasos sanguíneos (JOFFE *et al.*, 1982, 1983), se sigue produciendo una recuperación progresiva de la secreción gástrica, aunque de una manera más gradual.

La isquemia inducida por la intervención también podría ser la causante de progresivo incremento de las PGs. Las PGs 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 PGs de las series E e I producen un incremento del flujo sanguíneo al estómago (CHO *et al.*, 1990; KONTUREK *et al.*, 1991). Por lo tanto, ante una situación de isquemia, se podría producir un incremento de PG con una finalidad protectora. Sin embargo, los niveles de PG deberían ir descendiendo, y no aumentando, conforme se fuera recuperando la isquemia.

Por tanto la isquemia que se produce al realizar la VGP puede ser un factor más en la recuperación tanto del B.A.O. como de la PG E<sub>2</sub>, pero no el más importante.

El incremento progresivo y paralelo que muestran el B.A.O. y la PG E<sub>2</sub> puede deberse a que los mecanismos responsables de esta situación sean los

mismos. En este sentido, hemos demostrado en trabajos previos (GALLARDO ORTEGA, 1991) que la gastrina desempeña un papel importante en la recuperación del B.A.O., si bien no es el único, obteniendo evidencias de que la histamina también podría estar involucrada. En este sentido, también se ha demostrado un incremento en los niveles de histamina tras vagotomía (TROIDL *et al.*, 1978, MAN *et al.*, 1981; LONROTH *et al.*, 1991; COURILLON-MALLET *et al.*, 1992), y nosotros mismos estamos actualmente investigando este punto.

Para poder demostrar que tanto la histamina como la gastrina son responsables del incremento de PG E<sub>2</sub>, realizamos un estudio del efecto que la administración de estas sustancias ejercen sobre el contenido de PG E<sub>2</sub>. Tanto en el Grupo P (Pentagastrina), como el Grupo H (Histamina), se observa un incremento significativo del contenido de PG E<sub>2</sub>. Estos resultados confirman que la elevación de estas dos hormonas tras la VGP son responsables, al menos en parte, del incremento de PG E<sub>2</sub>.

Sin embargo, el mecanismo último por el que producen esta elevación de PGs no lo conocemos. Es posible que el progresivo incremento del B.A.O. sea una de las posibles causas. Habida cuenta de la capacidad de la PG E<sub>2</sub> para inhibir la secreción ácida gástrica, el incremento de la PG se podría considerar como un mecanismo compensador. También es posible que la gastrina y la histamina eleven directamente los niveles de PG E<sub>2</sub> actuando sobre las células parietales, a través de mecanismos intracelulares. Por tanto, para conocer mejor estos mecanismos es necesario plantear otro

modelo experimental, que será objeto de un futuro estudio en nuestra línea de investigación.

**V. CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1.- La vagotomía gástrica proximal induce un incremento en los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago.

1.A. El incremento se pone de manifiesto a partir de la primera semana, y sufre un ascenso progresivo hasta alcanzar un pico en la semana 9.

1.B. Todas las semanas presentan valores superiores a las controles de forma estadísticamente significativa, excepto los animales estudiados el mismo día de la intervención (semana 0).

2.- La administración de indometacina en un segundo grupo de animales vagotomizados, induce una disminución de los niveles de PG E<sub>2</sub> y un incremento en la capacidad de secreción ácida gástrica, por lo que la PG E<sub>2</sub> inhibe la secreción ácida gástrica.

3.- La administración de pentagastrina, a dosis de 250 µgr/Kg, induce un incremento en los niveles de PG E<sub>2</sub> de la mucosa del estómago.

4.- La administración de Histamina, a dosis de 10 mg/kg, provoca un aumento de PG E<sub>2</sub> en la mucosa gástrica.

5.- La administración de carbacol, a dosis de 40µgr/kg, también causa una elevación de la PG E<sub>2</sub> en la mucosa del estómago.

**VI. BIBLIOGRAFIA**

- 1.- AARIMAA, M.; SODERSTROM, K.O.; KALINA, H. *et al.* (1982). Morphology and function of the parietal cells after proximal selective vagotomy in duodenal ulcer patients. Scand J. Gastroenterol., **19**: 787-797.
- 2.- ACKERMAN, S.H. (1982). Ontogeny of gastric acid secretion in the rat: evidence for multiple response systems. Science, **217**: 75-77.
- 3.- ACKERMAN, S.H.; SHINDLEDECKER, R.D. (1984). Maturation increases and decreases in acid secretion in the rat. Am. J. Physiol., **247**: G638-G644.
- 4.- ACKERMAN, CH.; MULLER, C.; HARDER, F. (1990). Necrosis of intraabdominal esophagus and proximal third of the stomach after proximal gastric vagotomy and funduplication. World J. Surg., **14**: 133-134.
- 5.- ADRIAN, T.E.; FERRI, G-L.; BACARESE-HAMILTON, J. *et al.* (1985). Human distribution and rebase of a putative new gut hormone peptide YY. Gastroenterology, **89**: 1070-1077.
- 6.- AGOSSOU-VOYEME, AK.; HUREAU, J.; GERMAIN, M.A. (1990). Arterial vascularization of the parietal stomach; highly selective vagotomy, anterior lesser curve seromyotomy, esophageal replacement by trasposed stomach after esophagectomy on circular pharyngolaryngectomy. Surg. Radiol. Anat., **12**: 247-257.
- 7.- AGOSSOU-VOYEME, AK.; HUREAU, J.; GERMAIN, M.A. (1990). Etude comparée de la vascularisation de l'estomac après vgotomie hyperselective et seromyotomie antérieur. J. Chir., **127**: 168-172.
- 8.- AHMAD, A. (1986). Abolition of postprandial alkaline tide after vagotomy and use as screening test in the assesment of vagotomy. Br. J. Surg., **73**: 917-919.

- 9.- AHONEN, J.; HOPFNER-HALLIKAINEN, D.; INBERG, M. (1979). The value of corpus antrum border determinations in highly selective vagotomy. Br. J. Surg., 66: 35-38.
- 10.- ANDREICA, V.; DUMITRASCU, D.; MEZEI, E. et al. (1990). The action of glucagon on gastric acid secretion and serum pepsinogen I. Rev. Roum. Physiol., 27: 179-184.
- 11.- ANDREWS, P.L.; BINGHAM, S. (1990). Adaptation of the mechanism controlling gastric motility following chronic vagotomy in the ferret. Exp. Physiol., 75: 811-825.
- 12.- AO, Y.F. (1990). [Contractile function of the gallbladder after gastrectomy]. Chung Hua Wai Ko Tsa Chih, 28: 386-389.
- 13.- ARAKAWA, T.; FUKUDA, T.; SATO, H. et al. (1986). Cimetidine increases gastric vulnerability through the induction of deficiency of endogenous prostaglandins. Gastroenterology, 90: 1330.
- 14.- ARGOV, S.; HERSHLAG, A.; MORDOHOVICH, D. (1986). What happens to the parietal cell following truncal vagotomy?. World J. Surg., 10: 450-453.
- 15.- BAIBEKOV, IM.; AZIMOVA, T.V. (1991). [Chief cells of gastric fundal glands in patients with duodenal ulcer before and after vagotomy]. Arkh. Patol., 53: 62-65.
- 16.- BAPAT, R.D.; FERRIE, M.M.; JOFFE, S.M. (1977). A simple technique for gastric parietal cell vagotomy in the rat. Experientia, 33: 1254-1255.
- 17.- BARASHKOVA, G.M.; KLIMOV, P.K.; KURANOVA, I.L. et al. (1990). [The effect of bombesin and its analogs on the secretion of gastric juice and its content of pepsin and hydrochloric acid]. Fiziol. Zh. SSSR, 76: 903-912.

- 18.- BEAUCHAMP, R.D.; TOWN SEND, C.M.; SINGH, P. et al. (1985). Proglumide, a gastrin receptor antagonist, inhibits growth of colon cancer and enhances survival in mice. Ann. Surg., 202: 303-309.
- 19.- BEGLINGER, C. (1992). Physiological role for cholecystikinin as a regulator of gastrin secretion. Gastroenterology, 103: 490-495.
- 20.- BELL, W.; STAAR, U.; SEWING, K.F. (1990). Interaction of the anti-inflammatory seleno organic compound epselen with acid secretion in isolated parietal cell and gastric H<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ATPase. Biochem. Pharmacol., 40: 1997-2003.
- 21.- BERNARDO ALVAREZ, R. (1989). La secreción ácida gástrica juega un papel en la ingestión de comida y bebida en el ratón. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 75: 149-152.
- 22.- BERRIDGE, M.J. (1984). Inositol triphosphate and diacylglycerol as second messengers. Biochem. J., 220: 345-360.
- 23.- BERTACCINI, G.; ADAMI, M.; CORIZZI, G. (1988). Inhibitory effect of misoprostol on gastric acid secretion in vitro. Qualitative differences from natural prostaglandins. Dig. Dis. Sci., 33: 1265-1268.
- 24.- BERTACCINI, G.; ADAMI, M.; CORUZZI, G. (1988). Regulation of receptors on parietal cells on acid secretion. Scand J. Gastroenterol., 23 (Suppl. 146), 22-23.
- 25.- BERTACCINI, G.; CORUZZI, G. (1985). Pharmacology of the treatment of peptic ulcer disease. Dig. Dis. Sci., 30: 435-515.
- 26.- BISHOP, J.D.; ALLEN, J.M.; DALLY, M.J. et al. (1986). Gastric regulatory peptides in rats with reduced acid secretion. Digestion, 35 (Suppl. 1): 70-83.

- 27.- BJORK, S.; JANSSON, R.; SVANVIK, J. (1983). Influence of electrical vagal stimulation and acetylcholine on the function of the feline gallblader. Scand J. Gastroenterol., 18: 129-135.
- 28.- BLAIR, C.T.; RICHARDSON, J.H.; WALSH, P. et al. (1986). Effect of parietal cell vagotomy on acid secretory responsiveness to circulating gastrin in humans. Relationship to postprandial serum gastrin concentration. Gastroenterology, 90: 1001-1007.
- 29.- BLOM, H. (1986). Effects of omeprazole on normal and regenerating gastric mucosa in the rat. A light and electron microscopic study. Scand J. Gastroenterol., 21 (Suppl 118): 70-71.
- 30.- BLOOM, W.; FAWCETT, D.W. (1983). Esófago y estómago. En Tratado de Histología. Barcelona, Labor 9ª edición, 640-656.
- 31.- BLOOM, S.R. (1987). Gut hormones in adaptation. Gut, 28 (Suppl. 1): 31-35.
- 32.- BOWE, J.; HOLST, V.; BRANDSBORG, M. et al. (1978). An experimental study of parietal cell vagotomy with further graduated denervation of the antrum. World J. Surg., 2: 249-254.
- 33.- BORDI, C.; D'ADDA, T.; BAGGI, M.T. et al. (1989). Structure and function of endocrine cells on the oxyntic acid secreting mucosa of human stomach. Rev. Roum. Physiol., 27: 179-184.
- 34.- BRACKETT, K.A.; CROCKET, A.; JOFFE, S.N. (1984). Secuential ultrastructural study of mucosa innervation following parietal cell vegotomy and antrectomy. Experientia, 40: 850-852.
- 35.- BRAGHETTO, I.; LAZO, M.; LEIVA, L. et al. (1987). A prospective study of intraoperative histologic antrum and corpus boundary in patients under-

going highly selective vagotomy for duodenal ulcer. Surg. Gynecol. Obstet., 164: 213-218.

36.- BROWN, M.R.; CHEW, B. (1990). Acid secretion by parietal cells: relative roles for Ca<sup>++</sup> and protein kinase C. Gastroenterology, 98: 244-245.

37.- BRZODOWSKI, T.; TARNAWSKI, A.; HOLLANDER, D. et al. (1992). Prostaglandin but not cimetidine reduces spontaneous degeneration of isolated gastric glands cells. J. Clin. Gastroenterol., 14 Suppl. 1: 34-38.

38.- BUNCE, K.T.; SPRAGGS, C.F. (1990). Prostanoids stimulation of anion secretion in guinea-pig gastric and ileal mucosa is mediated by different receptors. Br. J. Pharmacol., 101: 889-895.

39.- BURMAN, P.; MARDH, S.; LOOF, L. et al. (1991). Peptic ulcer disease; absence of antibodies stimulating the histamine sensitive adenylate cyclase of gastric mucosal cells. Gut, 32: 620-623.

40.- BUTTERFIELD, D.J.; WHITFIELD, P.F.; HOBSLEY, M. (1982). Changes in gastric secretion with time after and the relationship to recurrent duodenal ulcer. Gut, 23: 1055-1059.

41.- CAMPBELL, V.W.; YAMADA, T. (1991). Effect of omeprazole on gene expression in canine gastric parietal cells. Am. J. Physiol., 260: 434-439.

42.- CAMPOS, R.V.; BUCHAN, A.M.; MELOCHE, R.M. et al. (1990). Gastrin secretion from human antral G cells in culture. Gastroenterology, 99: 36-44.

43.- CAMFIELD, S.P.; PRICE, C.A. (1981). A comparison of the effects of sympathomimetic agents on gastric acid secretion by the rat stomach in vivo and in vitro. J. Physiol., 316: 11-21.

- 44.- CAO, G.; ZHU, L.; LIAO, D. (1991). The influence of vagotomy on stomach endocrine cells in rat. Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao, 22: 282-286.
- 45.- CARUANA, P.; AZZONI, C.; BERTELE, A. et al. (1992). Focal oxintic gland atrophy with endocrine cell hiperplasia in Zollinger-Ellison Syndrome during omeprazole treatment. Histopatología, 21: 359-363.
- 46.- CAYGILL, C.P.; HILL, M.J.; HALL, C.N. et al. (1987). Increased risk of cancer at multiple sites after gastric surgery for peptic ulcer. Gut, 28: 924-928.
- 47.- COURILLON-MALLET, F.; CALLABERT, J.; ROUCAYROL, M. (1992). Argyrophil cells, mast cells, and histamine in the fundic mucosa of antrectomized patients. Scand J. Gastroenterol., 27: 656-660.
- 48.- CREAM, G.P.; MARSHALL, M.W.; RUMSEY, R.D.E. (1969). Parietal cell hyperplasia induced by the administration of pentagastrin. Gastroenterology, 57: 147-155.
- 49.- CREUTZFELD, W.; LAMBERTS, R. (1992). Inter-relationship between serum gastrin levels, gastric mucosal histology and gastric endocrine cell growth. Digestion, 51 Suppl. 1: 76-81.
- 50.- CROTHERS, J.M.; WILHELM, K.G.; RANSOM, H.K. (1990). Ontogeny of gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase in suckling rabbits. Am. J. Physiol., 259: 913-921.
- 51.- CRYER, B.; REFDERN, S.; GOLDSHMIEDT, M. et al. (1992). Effect of aging on gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in humans. Gastroenterology, 102: 1118-1123.
- 52.- CUESTA VALENTIN, M.A.; DOBLAS DOMINGUEZ, M.; RODRIGUEZ ALONSO, M. et al. (1987). Vagal regeneration after parietal cell vagotomy: an experimental study in dogs. World J. Surg., 11: 94-100.

- 53.- CHARLO, T.; DOVALE, M.F.; VILA, R. et al. (1973). Utilización del colorante (Leucomerhylene blue) para la identificación intraoperatoria de fibras vagales. Rev. Esp. Enf. Ap. Dig., 40: 453-458.
- 54.- CHEN, M.; AMIRIAN, D.; TOOMEY, M. et al. (1988). Prostanoid inhibition of canine parietal cells: mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of the adenylate cyclase. Gastroenterology, 94: 1121-1129.
- 55.- CHEN, J.; LIU, TH.; YE, S.F. et al. (1989). Gastrin and somatostatin cells in dyspeptic patients with and without duodenal ulcer: a quantitative study based on multiple biopsy specimens. J. Gastroenterol. Hepato., 4: 41-47.
- 56.- CHEN, D.; URIBE, A.; HAKANSON, R. et al. (1992). Somatostatin cells in the oxyntic mucosa of hypo or hipergastrinemic rats. Scand J. Gastroenterol., 27: 479-482.
- 57.-CHRIST, A.; WERTH, B.; HILDEBRAND, P. et al. (1988). Human secretin. Biologic effects and plasma kinetics in humans. Gastroenterology, 94: 311-316.
- 58.- CHO, CH.; CHEN, B.W.; HUI, W. et al. (1990). Endogenous prostaglandins: its role in gastric mucosal blood flow and ethanol ulceration in rats. Prostaglandin, 40: 397-403.
- 59.- CHOQUET, A.; LEONARD, A.; MAGOUS, R. ET AL. (1990). Intracellular coupling of prostaglandin inhibition of acid secretion in isolated rabbit gastric parietal cells. Biochem. Pharmacol., 39: 1905-1911.
- 60.- CHUANG, C.N.; CHEN, M.C.; SOLL, A.H. (1991). Gastrin-histamine interactions: direct and paracrine elements. Scand J. Gastroenterol. Suppl., 180: 95-103.

- 61.- D'ALBUQUERQUE, L.A.; GAMA-RODRIGUES, J.; DE MIRANDA, P. et al. (1991). Proximal gastric vagotomy. A comparative study between the standard technique and the extended technique associated with denervation of the greater curvature. Int. Surg., **76**: 137-141.
- 62.- DEBAS, H.; KONTUREK, S.; WALSH, J. (1974). Proof of a pyloro-oxynitic reflex for stimulation of acid secretion. Gastroenterology, **66**: 526-532.
- 63.- DEBAS, H.T. (1983). Proximal gastric vagotomy interferes with a fundic inhibitory mechanism. Am. J. Surg., **146**: 51-56.
- 64.- DELCORE, R.; CHEUNG, L.Y. (1991). Surgical options in postgastrectomy syndromes. Surg. Clin. North. Am., **71**: 57-75.
- 65.- DEMPSEY, D.T.; RITCHIE, W.P. (1993). Anatomía y fisiología del estómago. En ZUIDENA, D.G.. Cirugía del Aparato Digestivo. Tomo II. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana 3ªedición, 18-37.
- 66.- DIAL, E.J.; KAO, Y.C.; LICHTENBERGER, L.M. (1991). Effects of 16, 16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> on glycoprotein and lipid synthesis of gastric epithelial cells grown in a primary culture. In Vitro Cell Dev. Biol., **27**: 39-46.
- 67.- DIMALINE, R.; CARTER, N.; BARNES, S. (1986). Evidence for reflex inhibition of acid secretion in the conscious rat. Am. J. Physiol., **251**: 615-618.
- 68.- DOMSCHLE, W. (1976). Kinetics of duodenal ulcer healing: effect of treatment with cimetidine. Acta Hepato-Gastroenterol., **23**: 441-443.
- 69.- DONAHUE, P.E.; RICHTER, H.M.; LIU, K. et al. (1993). Experimental basis and clinical application of extended highly selective vagotomy for duodenal ulcer. Surg. Gynecol. Obstet., **176**: 39-48.

- 70.- DUBECZ, S.; SZOMBACH, D.; ROZSA, I. et al. (1989). Effect of proximal selective vagotomy on gastric prostaglandin content in Shay-rat ulcer model. Acta Physiol. Hung., 74: 3-8.
- 71.- DUBOIS, A.; TARNAWSKI, A.; NEWELL, D.G. et al. (1991). Gastric injury and invasion of parietal cells by spiral bacteria in rhesus monkeys. Are gastritis and hyperchloridia infectious diseases?. Gastroenterology, 100: 884-891.
- 72.- DUCROC, R.; WIRBEL, A.; GARZON, B. et al. (1992). Milk-stimulated PG E<sub>2</sub> production by isolated gastric cells: a possible role in the inhibition of histamine-induced acid secretion. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 15: 20-24.
- 73.- DUDENKO, G.I.; BREK, O.P.; DUDENKO, V.G (1991). [Post-vagotomy disorders in patients with duodenal ulcer in relation to the method of proximal gastric vagotomy]. Khirurgia, 3: 30-36.
- 74.- DURAN SACRISTAN, H. (1992). Apudomas. En Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas, Vol. 1. Madrid, Interamericana: 1066-1096.
- 75.- EISSELE, R.; KOOP, H.; ARNOLD, R. (1991). Effect of glucagon-like peptide-1 on gastric somatostatin and gastrin secretion in the rat. Scand J. Gastroenterol., 25: 449-454.
- 76.- FISSELE, R.; KOOP, I.; SCHAAR, M. et al. (1991). Role of cholecystokinin in the control of gastric somatostatin in the rat: in vivo and in vitro studies. Regul. Pept., 32: 333-340.
- 77.- EMAS, S.; ERIKSSON, B. (1992). Twelve-year follow-up of a prospective, randomized trial of selective vagotomy with pyloroplasty and selective proximal vagotomy with and without pyloroplasty for the treatment of duodenal, pyloric and prepilory ulcers. Am. J. Surg., 164: 4-12.

- 78.- ERIKSOON, B. SLEGO, T.; EMAS, S. (1990). Duodenogastric bile reflux before and after selective vagotomy with and without pyloroplasty. Scand J. Gastroenterol., 25: 161-164.
- 79.- EVANS, H.L.; MURRAY, J.G. (1954). Regeneration of non-medullated nerve fibres. J. Anat., 88: 465-481.
- 80.- FAIN, S.I. (1990). [Ways of reducing the numbers of recurrences of duodenal ulcer after selective proximal vagotomy]. Khirurgia, 12: 28-32.
- 81.- FAIN, S.I.; SHATEMIROV, V.; ZAVODNOV, V. et al. (1990). [Effect of mobilization of the posterior cardinal wall on the completeness of selective proximal vagotomy]. Klin. Khir., 8: 7-8.
- 82.- FELDMAN, M.; DICKERMAN, R.M.; MACCLELLAND, R.N. et al. (1979). Effect of selective proximal vagotomy on food stimulated gastric acid secretion and gastrin release in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology, 76: 926-931.
- 83.- FELDMAN, M.; BARNETT, C.C. (1983). Gastric bicarbonate secretion in humans. J. Clin. Invest., 72: 295-303.
- 84.- FONG, J.C.; HONG, S.J.; WANG, F.F. (1991). Somatostatin inhibits pepsinogen secretion via cyclic AMP-independent pathway. Regul. Pept., 32: 351-360.
- 85.- FORSELL, H.; STENQUIST, B.; OLBEL, L. (1985). Vagal stimulation of human gastric bicarbonate secretion. Gastroenterology, 89: 581-586.
- 87.- FORSELL, H. (1988). Gastric mucosal defense mechanism: a brief review. Scand J. Gastroenterol. Suppl., 155: 23-28.

- 88.- FOX, J.C.; CORREA, P.; TAYLOR, N.S. (1990). *Helicobacter musteliae*-associated gastritis in ferrets. An animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. Gastroenterology, 99: 352-361.
- 89.- FUJISAKI, H.; SHIBATA, H.; OKETANI, T. et al. (1991). Inhibitions of acid secretion by E3810 and omeprazole and their reversal by glutathione. Biochem. Pharmacol., 42: 321-328.
- 90.- GAITAN PUGLIESE, D.A. (1989). Modificación en la actividad acetilcolinesterasa tras vagotomía gástrica proximal. Estudio experimental en la rata. Tesis de Licenciatura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.
- 91.- GALEONE, M. (1978). Double-blind clinical comparison between a gastrin-receptor antagonist, proglumide, and a histamine H<sub>2</sub>-blocker, cimetidine. Curr. Med. Res. Opin., 5: 376-382.
- 92.- GALLARDO ORTEGA, A.J. (1989). Evolución de la secreción ácida gástrica tras vagotomía gástrica proximal. Estudio experimental en la rata. Tesis de Licenciatura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.
- 93.- GALLONE, L.; PERI, G.; GALLIERA, M. (1982). Proximal gastric vagotomy with gastroepiploplasty. Surg. Gynecol. Obst., 154: 883-885.
- 94.- GANA, T.J.; KOO, J.; MACPHERSON, B.R. (1992). Gross and histologic effects of topical misoprostol on canine gastric mucosa. Exp. Toxicol. Pathol., 44: 40-46.
- 95.- GARCIA-BARON PORTOLES, A.; ROMERO, E.; GIL FERNANDEZ, R. (1986). Vagotomía gástrica proximal en el úlcus duodenal. I: Indicaciones, técnica, vaciamiento gástrico y complicaciones. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 69: 25-30.

- 96.- GARCIA-SANCHO MARTIN, L. (1985). Tratamiento de la úlcera gastroduodenal y sus complicaciones. En Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas, Vol. 2. Madrid, Interamericana, 1615-1632.
- 97.- GARCIA-SANCHO MARTIN, L. (1985). Cirugía del estómago. En Tratado de Patología y Clínica Quirúrgicas, Vol. 2. Madrid, Interamericana, 1560-1667.
- 98.- GERBER, J. (1988). Is the parietal cell the major source of gastric mucosal prostaglandin E<sub>2</sub>? Prostaglandins, **36**: 581-587.
- 99.- GERBER, J.; PAYNE, N.A. (1992). The role of gastric secretagogues in regulating gastric histamine release in vivo. Gastroenterology, **102**: 403-408.
- 100.- GIL ROGRIGO, C.E.; GALDIZ, B.; CAROU, M. et al. (1992). Inhibición específica por ATP de la secreción ácida estimulada por histamina en glándulas gástricas del conejo. Rev. Esp. Fisiol., **48**: 31-36.
- 101.- GILLY, F.; CHABAL, J.; BOULEZ, J. et al. (1989). Sham feeding for testing gastric secretory capacities before and after parietal cell vagotomy. Br. J. Surg., **76**: 946-948.
- 102.- GOODLAD, R.A.; MADOWICK, A.J.; MOFFATT, M.R. et al. (1989). Prostaglandins and the gastric epithelium: effects of misoprostol on gastric epithelial cell proliferation in the dog. Gut, **30**: 316-321.
- 103.- GOTO, Y.; HOLLINSHEAD, J.W. and DEBAS H.T. (1984). A new intra-operative test for completeness of vagotomy: The PCP-GABA (beta-parachlorophenol-gamma-aminobutyric-acid) test. Am. J. Physiol., **147**: 159-163.
- 104.- GRAFFNER, H.O.; LIEDVERG, G.F.; OSCARSON, J.E.A. (1985). Recurrence after parietal cell vagotomy for peptic ulcer disease. Am. J. Surg., **150**: 336-340.

- 105.- GRASSI, G. (1971). A new test for complete nerve section during vagotomy. Br. J. Surg., 58: 187-189.
- 106.- GREENBERG, G.R. (1987). Influence of vagal integrity on gastrin and somatostatin release in dogs. Gastroenterology, 93: 994-1001.
- 107.- GUBKIN, V.A.; BEREGOVAIA, T.V.; POLINKEVICH, B.S. et al. (1992). Effects of various types of vagotomy on gastric acid secretion of the histamine in dogs. Fiziol. Zh., 37: 87-91.
- 108.- GUSAK, V.K.; KUNITSKII, I.; ZAGORUIKO, M.N. et al. (1990). [Complications of selective proximal vagotomy]. Khirurgia, 12: 115-118.
- 109.- GUTH, P.H. (1991). Pentagastrin and histamine in the regulation of gastric mucosal blood flow. Scan J. Gastroenterol., 180: 118-125.
- 110.- GYR, K.E.; MEIER, R. (1992). Pharmacodynamic effects of sandostatin in the gastrointestinal tract. Metabolism. (Suppl. 2), 41: 17-21. 50.- GRASSI, G.; ORECCHIA, C. (1974). A comparison of intraoperative tests of completeness of vagal section. Surgery, 75: 155-160.
- 111.- HAKANSON, R.; LARSSON, L-I.; LIEBERG, G. (1976). Effects of antrectomy or porta-caval shunting on the histamine-storing endocrine-like cells in oxyntic mucosa of rat stomach. A fluorescence, histochemical, electron microscopic and chemical study. J. Physiol., 259: 785-800.
- 112.- HAKANSON, R.; VALLGREN, S.; EKELUND, M. et al. (1983). The vagus exerts trophic control of the stomach in the rat. Gastroenterology, 86: 28-32.
- 113.- HAKANSON, R.; SUNDLER, F. (1991). Trophic effects of gastrin. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 130-136.

- 114.- HAKANSON, R.; SUNDLER, F. (1991). Histamine-producing cells in the stomach and their role in the regulation of acid secretion. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 88-94
- 115.- HALTER, F. ; SHURER-MALY, CC. (1991). Aspects of the role of prostaglandins in gastrin histamine regulation of gastric acid secretion. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 113-117.
- 116.- HAN, A; CORNACK, D. (1983) Apto Digestivo. En Tratado de Histología. México, Interamericana 8ª edición, 723-777.
- 117.- HAMMER, R.A.; FERNANDEZ, C.; ERTAN, A. (1991). Anesthetic dependence of the inhibitory effect of neurotensin on pentagastrin-stimulated acid secretion in rats. A possible role for somatostatin. Life Sci., 48: 333-339.
- 118.- HANCOCK D.M.; SANKAR, M.Y.; OLD, J.M. et al. (1978). The combination of proximal gastric vagotomy with a rotational posterior gastropexy for duodenal ulcer. Br. J. Surg., 65: 706-711.
- 119.- HANKER, J.S.; TAPPER, E.J.; AMBROSE, W.W. (1977). Enzyme cytochemical correlates of the nervous control of the gastric parietal cell. En BROOKS F.P.; EVERS P.W. Nerves and the Gut. SLACK, Ch. B.; Thorofase, 65-71.
- 120.- HATT, J. F.; HANSON, P. J. (1988). Inhibition of gastric acid secretion by epidermal growth factor. Effects on cyclic AMP and on prostaglandin production in rat isolated parietal cells. Biochem. J., 255: 789-794.
- 121.- HASHIMOTO, T.; KOGIRE, M.; LLUIS, F. et al. (1990). Stimulatory effect of pancreastatin on gastric acid secretion in conscious dogs. Gastroenterology, 99: 61-65.
- 122.- HAWKEY, C.J.; RAMPTON, D.S. (1985). Prostaglandins and the gastrointestinal mucosa: are they important in its function, disease, or treatment?. Gastroenterology, 89: 1162-1188.

- 123.- HAYES, J.R.; AEDILL, J.; KENNEDY, T.L. et al. (1972). Stimulation of gastrin release by catecholamines. Lancet, 1: 819-821.
- 124.- HELANDER, H.F. (1976). Stereological changes in rat parietal cells after vagotomy and antrectomy. Gastroenterology, 71: 1010-1018.
- 125.- HERLING, A.W.; LJUNSTROM, H. (1988). Effects of verapamil on gastric acid secretion in vitro and in vivo. Eur. J. Pharmacol., 1156: 341-350.
- 126.- HILDBRAND, P.; WERTH, B.; BEGLINGER, C. et al. (1991). Human gastrin-releasing peptide: biological potency in humans. Regul. Pept., 36: 423-433.
- 127.- HILL, G.L.; BARKER, M.C.J. (1978). Anterior highly selective vagotomy with posterior truncal vagotomy: a simple technique for denervating the parietal cell mass. Br. J. Surg., 65: 702-705.
- 128.- HINOJOSA, J.; PRIMO, J. (1990). Efecto del verapamil, un antagonista del calcio, sobre la secreción gástrica estimulada por histamina o comida ficticia. Rev. Esp. Ebf. Digest., 78: 9-13.
- 129.- HIRSCHOWITZ, B.I.; GIBSON, R.; WRIGHT, L. et al. (1976). Changed cholinergic receptor characteristics after vagotomy in gastric fistula dogs. Am. J. Physiol., 230: 105-109.
- 130.- HIRAIISHI, H.; TERANO, A.; OTA, S. et al. (1986). Prostaglandin production in cultured gastric mucosal cells: role of AMPc on its modulation. Prostaglandins, 32: 259-271.
- 131.- HIRAIISHI, H.; TERANO, A.; OTA, S. et al. (1989). Regulation of prostaglandin production in cultured gastric mucosal cells. Prostaglandins, 38: 65-78
- 132.- HOFFMAN, H.H.; KUNTZ, A. (1957). Vagus nerve components. Anat. Res., 127: 551-565.

- 133.- HOGABOAM, C.M.; BISSONNETTE, E.Y.; CHIN, B.C. et al. (1993). Prostaglandins inhibit inflammatory mediator release from rat mast cells. Gastroenterology, 104: 122-129.
- 134.- HOGBEN, C.; WOODWARD, P.; SILL, A.J. (1974). Quantitative histology of the gastric mucosa: man, dog, cat, guinea pig and frog. Gastroenterology, 67: 1143-1154.
- 135.- HOLLE, G.E.; AUERBACH, U.; HOCK, H. et al. (1985). Changes of cell population in the antrum after selective proximal vagotomy and pyloroplasty in gastroduodenal ulcer. Surg. Ginecol. Obst., 160: 211-219.
- 136.- HOLLINSHEAD, J.W.; SMITH, R.C.; GILLET, D.J. (1982). Parietal cell vagotomy: experience with 114 patients with prepyloric or duodenal ulcer. World J. Surg., 6: 596-602.
- 137.- HOLLINSHEAD, J.W.; DEBAS, H.T. YAMADA, T. et al. (1985). Hypergastrinemia develops within 24 hours of truncal vagotomy in dogs. Gastroenterology, 88: 35-40.
- 138.- HOLM, L.; JAGARE, A. (1992). Role of prostaglandins in regulation of gastric mucosal blood flow and acid secretion. Am. J. Physiol., 263: 446-451.
- 139.- HOLST, K.; ISEMBERG, J. (1986). Enfermedad ulcerosa péptica: fisiología y fisiopatología. Hospital Practice (Ed. Español) 1: 58-73.
- 140.- HOLTMANN, G.; KUPPER, S.U.; SINGER, M.V. (1990). Telenzepine, a new M1-receptor antagonist, is a more potent inhibitor of pentagastrin-stimulated gastric output than pirenzepine in dogs. Scand. J. Gastroenterol., 25: 293-297.
- 141.- HOLST, J.J.; SKAK-NIELSEN, T.; ORSKOV, C. et al. (1992). Vagal control of the release of somatostatin, Vasoactive Intestinal polypeptide, Gastrin-

release peptide, and HCl from porcine non-antral stomach. Scand. J. Gastroenterol., 27: 677-685.

142.- HOLSTEIN, C.S.; GRAFFNER, H.; OSCARSON, J. (1987). One hundred patients ten years after parietal cell vagotomy. Br. J Surg., 74: 101-103.

143.- HOLZER, P. (1990). Nerves and gastric protection. Dig. Dis. Sci. 35: 1048-1049.

144.- HUERTAS, J.R.; ACEBAL, F.; BALLESTA, H.C. et al. (1992). Late postprandial pancreatic secretion periods in conscious dogs. Effects of vgotomy. Arch. Int. Physiol. Biophys., 100: 191-195

145.- HUMBERT, P.; FDEZ-LLAMAZARES, J. ; BOIZ, J.; et al. (1992). Valoración de la inervación vagal en la recidiva ulcerosa postvagotomía mediante el test de la comida ficticia y las concentraciones séricas de pepsinógeno I. Acta Chir. Catal., 13: 18-25.

146.- HUNT, M.M.; HILLIER, K.; JEWELL, R. (1988). Modification of upper gastrointestinal prostaglandin synthesis by dietary fatty acids. Prostaglandins, 35: 597-607.

147.- IBANEZ, F.; TORREBLANCA, J. ; LOPEZ-CAMPOS, JL. ; et al. (1990). The effects of pirenzepine on regenerating parietal cells. Rev. Esp. Enferm. Dig., 78: 123-129.

148.- IKEDA, T. (1957). An hystilological study on the submucous nerve plexus of the alimentary canal with special reference to the three types of nerve plexus. J. Comp. Neurol., 107: 43-56.

149.- IKEZAKI, M.; JOHNSON, R. ;(1983). Development of sensivity to different secretagogues in the rat stomach. Am. J. Physiol., 244: 165-170.

- 150.- INMAN, L.; LEE, S.K.; SHAH, I.A. et al. (1990). Effect of truncal vagotomy on parietal cell mass and antral gastrin cell mass in dogs. Gastroenterology, 99: 1581-1592.
- 151.- INVI, A. (1988). Comparison of effects of proglumide and CR 1409, a new glutaramic acid derivate, on CCK-8-induced pancreatic polypeptide and insulin secretion in the dog. Horm. Metab. Res., 20: 61-61.
- 152.- ISH TOV, E. ; MOSHONOV, S. ; BAYTNER, S.; et al (1992). Changes in prostaglandin production and secretion in the gastrointestinal tract of rats following vagotomy. Research in Surgery, 4: 144-147.
- 153.- ITO, S.; MUNRO, D.R.; SCHOFIELD, G.C. (1977). Morphology of the isolated mouse oxyntic cell and some physiological parameters. Gastroenterology, 73: 887-898.
- 154.- JABONERO, V. (1964). Nuevas observaciones sobre los elementos nerviosos de la pared gástrica. Trab. Inst. Cajal Invest. Biol.: 54-93.
- 155.- JACOBS, D.M.; ACKERMAN, S.H.; SHINDLEDECKER, R.D. (1986). Ontogeny of gastric secretion in the rat. Ultrastructural changes in relation to secretory changes. Gastroenterology, 91: 667-672.
- 156.- JAFFE, B.M. (1977). Parietal cell vagotomy: surgical technique, gastric acid secretion and, recurrence. Surgery, 82: 284-286.
- 157.- JEFFERSON, M.C; GRISEL, A.; LOTT, P.; NECHELES, H. (1967). Vagus regeneration in the dog. Surgery, 61: 808-811.
- 158.- JOFFE, S.M.; BAPAT, R.D. (1979). The temporary effect of proximal gastric vagotomy on experimental duodenal ulcers and gastric secretion. Br. J. Surg., 66: 234-237

- 159.- JOFFE, S.M.; FERRIE, M.M. (1976). Vagotomy and experimental duodenal ulcers. Acta Hepatogastroenterol., 23: 435-440.
- 160.- JOFFE, SN; CROCKET, A.; DOYLE, D. (1982). Morphologic and functional evidence of the reinnervation of gastric parietal cell mass after parietal cell vagotomy. Am. J. Surg., 143: 80-85.
- 161.- JOFFE, S.M.; CROCKET, A. (1983). In vitro and in vivo technique assesing vagus nerve regeneration after parietal cell vagotomy in the rat. J. Auton. Nerv. Sys., 9: 27-51
- 162.- JOHANSSON, C.; RUBIO, C. (1988). Cytoprotection. Once more. Dig. Dis. Sci., 33: 1339-1340.
- 163.- JOHANSEN, B.; BECH, K. (1991). Intra-arterial versus intravenous of gastric secretory inhibitors in conscious dogs. Effect of somatostatin, serotonin and isoprenaline on acid and pepsin secretion. Eur. Surg. Res., 23: 51-57.
- 164.- JOHNSON, A.J.; BAXTER, H.K. (1977). Where is your vagotomy incomplete?. Observations on operative technique. Br. J. Surg., 64: 583-586.
- 165.- JOHNSON, F.R.; YOUNG, B.A. (1968). Undifferentiated cells in gastric mucosa. J. Anat., 102: 541-551.
- 166.- JOHNSON, L.; GROSSMAN, M.I.; (1971). Intestinal hormones as inhibitors of gastric secretion. Gastroenterology., 60: 120-144.
- 167.- JOHNSON, L.; GUTHRIE, P.D.; (1974). Mucosal DNA synthesis: a short term index of the trophic action action of gastrin. Gastroenterology. 67: 453-459.
- 168.- JOHNSON, L. (1983). Mini-review: regulation of the mucosal gastrin receptor. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 173: 167-175

- 169.- JOHNSTON, D.; WILKINSON, A.R.; HUMPHREY, C.S. *et al.* (1973)a. Serial studies of gastric secretion in patients after highly selective (parietal cell) vagotomy without a drainage procedure for duodenal ulcer. The insulin test after highly selective vagotomy. *Gastroenterology*, **64**: 12-20.
- 170.- JOHNSTON, D.; LYNDON, P.J.; SMITH, R.B. *et al.* (1973)b. Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of hemorrhage, perforation, and pyloric stenosis due to a peptic ulcer. *Br. J. Surg.*, **60**: 790-797.
- 171.- JOHNSTON, D. (1985). Recidive ulcereuse apres vagotomie supra-selective pour ulcere duodenal. *Chirurgie*, **111**: 621-626.
- 172.- JOHNSTON, D. (1988). Parietal cell vagotomy. *Br. J. Surg.*, **75**: 290-291.
- 173.- JOHNSTON, G.W.; SPENCER, E.F.; WILKINSON, A.J. *et al.* (1991). Proximal gastric vagotomy: follow-up at 10-20 years. *Br. J. Surg.*, **78**: 20-23.
- 174.- JORDE, R.; JOHNSON, J.A.; BOSTAD, L.H. *et al.* (1986). An endoscopic study of ulcer recurrence and mucosal changes following vagotomy and excision of gastric ulcer. *Acta Chir. Scand.*, **153**: 297-302.
- 175.- KADOTA, T.; MINURA, K.; KANABE, S.; *et al.* (1990). Proximal gastric vagotomy with carbon dioxide laser: experimental studies in animals. *Surgery*, **107**: 655-660.
- 176.- KAJINURA, M.; REUBEN, M.A.; SACHS, G. (1992). The muscarinic receptor gene expressed in rabbit parietal cells in the M<sub>3</sub> subtype. *Gastroenterology*, **103**: 870-875.
- 177.- KALAHANIS, N.G.; NYHUS, U.M.; DAS GUPTA, T.K. (1974). Morphologic evidence of direct innervation of parietal cells in rodent gastrin mucosa. *Surgical Forum*, **25**: 333-335.

- 178.- KANAREITSEVA, TD.; MINGUNOVA, (1990). The functional morphology of the gastric mucosa in duodenal ulcer and in the late period after isolated selective proximal vagotomy. Arkh. Patol. 52 :16-20.
- 179.- KANEKO, K.; GUTH, PH.; KALINITZ, JD. ; (1992). Na<sup>+</sup>/k<sup>+</sup> exchanges regulates intracellular PH of rats gastric surface cells in vivo. Pflugers Arch. 421: 322-328.
- 180.- KAO, Y.C.; LICHTENBERGER, L.M. (1993). Effect of 16, 16-dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub> on lipidic organelles on rat gastric surface mucous cells. Gastroenterology, 104: 103-113.
- 181.- KARYDAKIS, P. ; PAPASTRATIS, G. ; ALEXIOU, D. ; et al. (1988). Le role de l'AMP cyclique dans la secretion gastrique. Mecanisme d'action de la pentagastrine et la cimetidine. J. Chir. 125: 484-490.
- 182.- KATO, T. (1990). [Myoelectrical appraisal of the operative procedure with preservation of the rihtg gastroepiploic neurovascular peduncle in selective gastric vagotomy plus antrectomy]. Nippo. Geka Gakkai Zasshi. 91: 1675-1684.
- 183.- KATSCHINSKI, M. ; DAMEN, G. ; REINSHAGEN, M. ; et al. (1992). Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans. Gastroenterology. 103: 383-391.
- 184.- KHOROMSKII, LN.; BENEDIKT, VV.; LOIKO, IK.; et al. Functional state of the stomach after gastrectomy and vagotomy and the ways of improving the results of surgical treatment of peptic ulcer. Vestn. Khir., 144: 15-19.
- 185.- KOMURO, Y.; ISHIHARA, K. ; ISHII, K.; et al. (1992). A separating method for quantifying mucus glycoprotein localized in the different layer of rat gastric mucosa. Gastroenterol. Jpn. 27: 466-472.

- 186.- KONTUREK, SJ. ; BRZOWSKI, T. ; PIASTUCKI, J. ; et al. (1981). Role of mucosal prostaglandins and DNA synthesis in gastric cytoprotection by luminal epidermal growth factor. Gut, 22: 937-932.
- 187.- KONTUREK, SJ. (1983). Prostaglandins and alkaline secretion from oxyntic, antral and duodenal mucosa. Am. J. Physiol., 245: 539-546.
- 188.- KONTUREK, SJ.; PAWLIK, W. (1986). Physiology and pharmacology of prostaglandins. Dig. Dis. Sci., 31 (Suppl. 1986): 6-19.
- 189.- KONTUREK, SJ. (1989). Prostaglandins in the mediation of secretin-induced inhibition of gastric secretion and stimulation of pancreatic secretion. Gastroenterology, 97: 554-556.
- 190.- KONTUREK, SJ.; BRZOWSKI, T.; DROZDOWICZ, D. et al. (1991). Nocolprost, a unique prostaglandin E<sub>2</sub> analog with local gastroprotective and ulcer healing activity. Eur. J. Pharmacol. 195: 347-357.
- 191.- KONTUREK, SJ.; BRZOWSKI, T.; DROZDOWICZ, D. et al. (1991). Role of acid milieu in the gastroprotective and ulcer-healing activity of sucralfate. Am. J. Med., 91: 20-29.
- 192.- KONTUREK, SJ. ; BILSKI, J. ; TASLER, J. ; et al. (1992). Role of cholecystokinin in the inhibition of gastric acid secretion in dogs. J. Physiol. (Lond.), 451: 477-489.
- 193.- KORUTH, N.M.; DUA, K.S.; BRUNT, P.V.; et al. (1990). Comparison of highly selective vagotomy with truncal vagotomy and pyloroplasty: results at 8-15 years. Br. J. Surg., 77: 70-72.
- 194.- KUBOTA, H.; TAGUCHI, Y.; TOHYAMA, M.; et al. (1984). Electron microscopic identification of histidine decarboxylase-containing endocrine cells of the rat gastric mucosa: an immunohistochemical analysis. Gastroenterology, 87: 496-502.

- 195.- KUROIWA, M. ; SUGIYAMA, S. ; OHARA, A. ; et al. (1990). Relationship between gastric mucosal prostaglandin levels and healing of gastric lesions in rats. Clin. Exp. Pharmacol., 17: 755-762.
- 196.- LAMBERTS, R.; STUMPS, D.; PLUMPE, L. et al. (1991). Somatostatin cells in rat antral mucosa: qualitative and quantitative ultrastructural analysis in different states of gastric acid secretion. Histochemistry, 95: 373-382.
- 197.- LAMERS, C. (1988) The significance of gastrin in the pathogenesis and therapy of peptic ulcer disease. Drugs, 35 (Suppl. 3): 10-16.
- 198.- LAMERS, C. (1988). Hormonal regulation of gastric acid in peptic ulcer disease. Scand. J. Gastroenterol., 23 (Suppl. 146); 5-10.
- 199.- LANAS, A.; ALCALDE, J.; GARCIA-CABO, R et al. (1987). Efecto de la vagotomía en los mecanismos duodenales que regulan la secreción gástrica. Rev. Esp. Fisiol., 43: 339-344.
- 200.- LANGMAN, J. (1981). Aparato Digestivo. En Embriología Humana. México, Panamericana 4ª edición, 214-234.
- 201.- LANZON-MILLER, S.; POUNDER, R.E.; HAMILTON, M.R. et al. (1987). Twenty-four hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration before and during treatment with either ranitidine or omeprazole. Aliment. Pharmacol Therap., 1: 239-251.
- 202.- LARSSON, H.; CARLSSON, E.; MATTSSON, H. (1986). Plasma gastrin and gastric enterochromaffin-like cell activation and proliferation: studies with omeprazole and ranitidine in intact and antrectomized rats. Gastroenterology, 90: 391-399.
- 203.- LATARJET, M.; RUIZ LIARD, A. (1983). Aparato digestivo abdominopélvico. En Anatomía Humana Tomo II. Buenos Aires, Panamericana, 1489-1678.

- 204.- LAWSON, H.Y. (1984). The histology of the gastric mucosa after different types of vagotomy. Scand. J. Gastroenterol., 19 (suppl. 92): 215-220.
- 205.- LECHAGO, J.; BARRAJAS, L. (1976). The innervation of the oxyntic gastric mucosa. Gastroenterology, 70: 965-966.
- 206.- LEE, H.; HAKANSSON, R.; KARLSSON, A. et al. (1992). Lansaprazole and omeprazole have similar effects on plasma gastrin levels, enterochromaffin-like cells, gastrin cells and somatostatin cells in the rat stomach. Digestion, 51: 125-132.
- 207.- LEGROS, G.; GRIFFITH, CH. A. (1968). The anatomic basis for the variable adequacy of incomplete vagotomy: Part I: The various secretory and ulcerogenic potentials of various anatomic types of incomplete vagotomy in Shay rats. Ann. Surg., 168: 1030-1034.
- 208.- LEGROS, G.; GRIFFITH, CH. A. (1968). The anatomic basis for the variable adequacy of incomplete vagotomy: Part II. The various responses to insulin of various anatomic types of incomplete vagotomy in dogs. Ann. Surg., 168: 1035-1042.
- 209.- LEGROS, G.; GRIFFITH, CH.A. (1969). The abdominal vagal system in rats. J. Surg. Res., 9: 183-186.
- 210.- LEIBUR, M.; TRUVE, R.; SIBUL, U. et al. (1990). Recurrent ulceration after proximal gastric vagotomy. Possible role of mucosa barrier. Acta Chir. Scand., 156: 621-624.
- 211.- LEIBUR, M.; KENGSEPP, A.T.; SIBUL, U. et al. (1992). Effect of proximal gastric vagotomy on the activity of hydrogen, potassium-stimulated ATPase in the gastric mucosa of patients with duodenal ulcer. Eur. J. Surg., 158: 223-226.

- 212.- LEONARD, A.; CUQ, P.; MAGOUS, R. et al. (1991). M<sub>3</sub>-subtype muscarinic receptor that controls intracellular calcium release and inositol phosphate accumulation in gastric parietal cells. Biochem. Pharmacol., 42: 839-845.
- 213.- LETH, R.; LUNDELL, L.; OLBE, L. (1991). Effect of some gastrointestinal peptides on isolated human and rabbit gastric glands. Scand J. Gastroenterol., 26: 89-96.
- 214.- LEVINE, B.A.; SIRINEK, K.R. (1987). The physiology of postvagotomy duodenal ulcer healing: a prostaglandin connection. Surgery, 87: 587-594.
- 215.- LEVINE, B.A.; CURTSINGER, L.J.; SIRINEK, R. (1990). Vagotomy effect on gastric prostaglandins. Primarily or secondary to hypoacidity?. Arch. Surg., 125: 457-459.
- 216.- LJUNGSTROM, M.; CHEW, C.S. (1991). Calcium oscillation and morphological transformation in single cultured gastric parietal cells. Am. J. Physiol., 260: 67-78.
- 217.- LEWIN, M.J. (1992). Cell physiology and pharmacology of gastric acid secretion. Therapie, 47: 93-96.
- 218.- LEWIS, J.J.; ZDON, M.J.; ADRIAN, T.E. et al. (1988). Pancreatic: a novel peptide inhibitor of parietal cell secretion. Surgery, 104: 1031-1036.
- 219.- LEY, R.; WILLEMS, G.; VANSTEENKISTE, Y. (1973). Influence of vagotomy on parietal cell kinetics in the rat gastric mucosa. Gastroenterology, 65: 764-772.
- 220.- LICHTENBERGER, L.M.; GRAZIANI, L.A.; UBWSKY, W.P. (1982). Importance of dietary amines in meal-induced gastrin levels. Am J. Physiol., 6: 341-347.

- 222.- LICHTENBERGER, L.M.; NELSON, A.A.; GRAZIANI, L.A. (1986). Amine-trapping: physical examination for inhibitory effect of gastric acidity on the postprandial release of gastrin. Gastroenterology, 90: 1223-1231.
- 223.- LIN, T.M.; EVANS, D.C.; WARRICK, M.W. et al. (1986). Actions of nizatidine on the rat uterus, dog stomach and experimentally induced gastric lesions. J. Pharmac. Expl. Ther., 239: 400-405.
- 224.- LIND, T.; CEDERBERG, C.; OLAUSSON, M. et al. (1990). 24-hours intragastric acidity and plasma gastrin after omeprazole treatment and after proximal gastric vagotomy in duodenal ulcer patients. Gastroenterology, 99: 1593-1598.
- 225.- LINDBERG, P.; BRANDSTROM, A.; WALLMARK, B. et al. (1987). Omeprazole, a new antiulcer drug with a unique mechanism of action. Acta Pharm. Suec., 24: 329-332.
- 226.- LINDBERG, P.; BRANDSTROM, A.; WALLMARK, B. et al. (1987). Structure-activity relationships of omeprazole analogues and their mechanism of action. Trends. in Pharmacol. Sci., 8: 399-402
- 227.- LIPKIN, M.; SHERLOCK, P.; BELL, B. (1963). Cell proliferation kinetics in the gastrointestinal tract of man. Gastroenterology, 45: 721-729.
- 228.- LO, S.K.; LEUNG, F.W.; GUTH, P.H. (1988). Protection against absolute ethanol-induced gastric antral and corpus mucosal injury. A gross and histologic study. Dig. Dis. Sci., 33: 1403-1408.
- 229.- LOEWE, C.J. (1985). Selective inhibition pentagastrin and cholecystokinin stimulates exocrine secretion by proglumide. Gastroenterology, 89: 746.
- 230.- LONROTH, H.; HAKANSON, R.; LUNDELL, L. et al. (1990). Histamine containing endocrine cells in the human stomach. Gut, 31: 383-388.

- 231.- LONROTH, H.; ROSENGREN, E.; LUNDELL, I. (1991). The role of the antrum and the vagus nerve in the metabolism of histamine in the human gastric mucosa. Scand. J. Gastroenterol., 26: 827-838.
- 232.- LOPEZ-CANARERO, M.; TORRES MELERO, J. (1989). Estudio retrospectivo de doce años en 114 casos de vagotomía gástrica proximal. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 75: 157-163.
- 233.- LOPEZ ZABORRAS, J.; MONTORO HUGUET, M. (1986). Pruebas de la función gástrica. Gastrum, Abril, 38-49.
- 234.- LOUP, P.; GHAVAMI, B.; MIRKOVITCH, W. et al. (1977). Failure of vagotomy in the treatment of duodenal ulcer: explicable by intramural nerve fibres or regeneration?. Chir. Gastroent., 11: 81-84.
- 235.- LOUP, P.; GHAVAMI, B.; MIRKOVITCH, W. et al. (1978). Regeneration des nerfs vagues. Une explication possible des recidives ulcereuses apres vagotomie. Acta Gastroent. Belg., 41: 450-457.
- 236.- LOUP, P.; GHAVAMI, B.; MIRKOVITCH, W. et al. (1981). Can vagal regeneration account for gastric motility after vagotomy?. Scand. J. Gastroent., 67: 13-17.
- 237.- LUCEY, M.R.; PARK, J.; DELVALLE, J. et al. (1991). Sucrose octasulfate stimulates gastric somatostatin release. Am. J. Med., 91: 52-57.
- 238.- LUKIN, M.; MARKIEWICZ, K. (1990). [Effect of naloxone on basal, by somatostatin inhibited secretion in patient with chronic duodenal ulcer]. Gastroenterol J., 50: 72-77.
- 239.- LLOYD, K.C.; MAXWELL, V.; OHNING, G. et al. (1992). Intestinal fat does not inhibit gastric function through a hormonal somatostatin in dogs. Gastroenterology, 103: 1221-1228.

- 240.- LLOYD, K.C.; RAYBOUD, H.E.; WALSH, J.H. (1992). Cholecistokynin inhibits gastric acid secretion through type "A" cholecistokynin receptors and somatostatin in rats. Am. J. Physiol., 263: 287-292.
- 241.- MACINTYRE, I.M.; MILLAR, A.; SMITH, A.N. et al. (1990). Highly selective vagotomy 5-15 years on. Br. J. Surg., 77: 65-69.
- 242.- MACINTYRE, I.M.; MILLAR, A. (1991). Highly selective vagotomy - a safe operation for duodenal ulcer. Immediate and long-term complications and sequelae in 500 patients. Eur. J. Surg., 157: 261-265.
- 243.- MACKAY, T.W.; ANDREWS, P.L.R. (1983). A comparative study of the vagal innervation of the stomach in man and the ferret. J. Anat., 136: 449-481.
- 244.- MACLAUGHLIN, C.L.; PEIKIN, S.R.; BAILE, C.A. et al. (1983). Feeding behavior response of Zucker rats to proglumide, a CCK receptor antagonist. Pharmacol. Biochem. Behav., 18: 879-883.
- 245.- MADAUS, S.; BENDER, H.; SCHUSDZIARRA, V et al. (1990). Vagally induced release of gastrin, somatostatin and bombesin-like immunoreactivity from perfused rat stomach. Effect of stimulation frequency and cholinergic mechanism. Regul. Pept., 30: 179-192.
- 246.- MADAUS, S.; SCHUSDZIARRA, V.; DUMMER, W. et al. (1991). The effect of glucosa and insuline on vagally induced gastrin, bombesin-like immunoreactivity and somatostatin secretion from the perfused rat stomach. Neuropeptides, 18: 215-222.
- 247.- MAGOUS, R.; BALI, J.P. (1983). Evidence that proglumide and benzotrip antagonize secretagogue stimulation of isolated gastric parietal cell. Regul. Pept., 7: 233-241.

- 248.- MALAGELADA, J.R.; AHLQUIST, D.A.; MOORFE, V. (1986). Defects in prostaglandin synthesis and metabolism in ulcer disease. Dig. Dis. Sci., 31 Suppl.: 20-27.
- 249.- MAN, W.K.; SAUNDERS, J.H.; INGOLDBY, C. et al. (1981). Effect of cimetidine on the amounts of histamine in the gastric mucosa of patients with gastric or duodenal ulcers. Gut, 22: 923-926.
- 250.- MARDH, S.; SING, Y.H.; WALLMARK, B. (1988).. Effect of some anti-secretory drugs on acid production, intracellular Ca<sup>++</sup>, and cyclic AMPc production in isolated pig parietal cells. Scand J. Gastroenterol., 23: 977-982.
- 251.- MARSHALL, B.J (1988). The campylobacter pylori story, Scand. J. Gastroenterol., 23 Suppl.: 58-66.
- 252.- MARTINDALE, R.; KAUFFMAN, G.L.; LEVIN, S. et al. (1982). Differential regulation of gastrin and somatostatin secretion from isolated perfused rat stomach. Gastroenterology, 83: 240-244.
- 253.- MARTINEZ RAMOS, C.; GARCIA SANZ, M.; ROMERO MARTINEZ, A. (1978). Cambios en el flujo sanguíneo mesentérico tras vagotomía troncular. Cirugía Española, 32: 43-48.
- 254.- MARTINEZ RAMOS, C.; PELAYO, A.; DE VEGA, D. et al. (1983). Localization of the antral-corporis boundary in proximal gastric vagotomy: An experimental comparative study. World J. Surg., 7: 260-265.
- 255.- MARTINEZ RAMOS, C.; SANZ, M.G.; PARDO, P. et al. (1983). Denervation of the greater curvature in proximal gastric vagotomy. World J. Surg., 7: 604-609.
- 256.- McCABE, D.R.; KENT, T.H.; HOGBEN A.M. (1969). Distribution and weights of various cells types in the rat stomach. Anat. Rec., 163: 555-562.

257.- McGUIGAN, J.E. (1989). Inhibition of hydrogen-potassium-stimulated adenosine tri phosphatase: effects on acid secretion, plasma gastrin, and the gastric mucosa. Gastroenterology, 97: 1045-1048.

258.- McINTOSH, C.H.; JIA, X.; KOWK, Y.N. (1990). Characterization of the opioid receptor type mediating inhibition of rat gastric somatostatin secretion. Am. J. Physiol., 259: 922-927.

259.- McINTOSH, C.H.; TANG, C.L.; MALCOLM, A.L. et al. (1991). Effect of purified somatostatin monoclonal antibody and its Fab fragments on gastrin release. Am. J. Physiol., 260: 489-498.

260.- MEISNER, S.; JORGENSEN, L.N.; JENSEN, H. (1988). The Kaplan and Meier and the Nelson estimate for the probability of ulcer recurrence 10 and 15 years after parietal cell vagotomy. Ann. Surg., 207: 1-3.

261.- MERCIER, F.; REGGIO, H.; DEVILLIERS, G. et al. (1989). Membrane-cytoskeleton dynamics in rats parietal cells: mobilization of actin and gastrin upon stimulation of gastric acid secretion. J. Cell Biol., 108: 441-453.

262.- MERKI, H.S.; WILDER-SMITH, C.H.; WALT, R.P. et al. (1991). The cephalic and gastric phases of gastric secretion during H<sub>2</sub>-antagonist treatment. Gastroenterology, 101: 599-606.

263.- MIEDERER, S.E.; LINDSTAEDT, H.; KUTZ, K. et al. (1979). Wirksame ambulante therapie des ulcus ventriculi mit proglumid. Dtsch. Med. Wschr., 104: 313-315.

264.- MINE, T.; FUJISAKI, J.; AKIMOTO, K. et al. (1988). Effects of secretin on content of prostaglandin E<sub>2</sub> and 6-keto prostaglandin f<sub>2α</sub> in gastric mucosa. Dig. Dis. Sci., 33: 1578-1578.

- 265.- NOGARD, M.H.; MAXWELL, V.; SYTNIK, B. et al. (1987). Regulation of gastric acid secretion by neurotensin in man. Evidence against a hormonal role. J. Clin. Invest., 80: 1064-1067.
- 266.- MOISEEV, A.; BELIKOV, A.M. (1990). ["Resection of parietal cells" in the treatment of the duodenal ulcer]. Khirurgia, 12: 42-44.
- 267.- MORENO GONZALEZ, E.; NARBONA ARNAU, B.; CHARLO DUPONT, J. et al. (1983). Proximal gastric vagotomy. A prospective study of 829 patients with four-year follow-up. Acta Chir. Scand., 149: 69-76.
- 268.- MORITA, R.; HARASAWA, S.; NIWA, T. et al. (1992). Effect of long-term administration of antiseecretory drugs on rat histamine synthesis and acid secretion- compare with omeprazole and cimetidine. Nippon. Shokakabyo Gakkai Zasshi, 89: 2551-2558.
- 269.- MOSS, S.F.; LEGON, S.; BISHOP, A.E. et al. (1992). Effect of helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. Lancet, 340: 930-932.
- 270.- MOSTACERO MIGUEL, C.; LANAS ARBELOA, A.; MONTORO HUGHET, M. (1986). Proliferation of gastric endocrine cells after vagotomy in the rat. Endocrinology, 117: 1578-1584.
- 271.- MU, J.Z.; HOGAN, D.L.; KOSS, M.A. et al. (1992). Theophiline and prostaglandin E<sub>2</sub> on duodenal bicarbonate secretion: role for 5'-cyclic adenosine monophosphate. Gastroenterology, 103: 153-159.
- 272.- MULLER-LISSNER, S. (1991). [Interaction of motility and secretion of the stomach-pathophysiologic aspects]. Z. Gastroenterol., 29 Suppl: 22-23.
- 273.- MULLHOLAND, M.H.; BONSAK, M.; DELANEY, J.P. (1985). Proliferation of gastric endocrine cells after vagotomy in the rat. Endocrinology, 117: 1578-1584.

274.- MULLHOLAND, M.W. (1988). Effects of low canine diet gastric endocrine cell proliferation in the rat. J. Surg. Res., 45: 215-221.

275.- MULLHOLAND, M.W.; DEBAS, H.T. (1988). Physiology and pathophysiology of gastrin: a review. Surgery, 102: 135-147.

276.- MULLHOLAND, M.W.; DEBAS, H.T. (1989). Effects of intramural division of gastric vagal fibers on stimulated acid production. Am J. Surg., 157: 225-229.

277.- MURTHY, U.K.; LEVINE, R.A. (1991). Aspirin induces morphological transformation to the secretory state in isolated rabbit parietal cells. Gastroenterology. 101: 404-409.

278.- NABEYAMA, A.; LEBLOND, C.P. (1974). "Caveolated cells" characterized by deep surface invaginations and abundant filaments in mouse gastrointestinal epithelia. Am. J. Anat., 140: 147-166.

279.- NANDI, J.; KING, R.L.; KAPLAN, D.S.; et al. (1990). Mechanisms of gastric proton pump inhibition by calcium channel antagonists. J. Pharmacol. Exp. Therap., 252: 1102-1197.

280.- NARBONA, B.; MOLINA, E.; OLAVARRIETA, L. (1988). Vagotomía gástrica proximal "suficiente" (Estudio randomizado con o sin sección del nervio gastroepiploico). XVI Congreso Nacional de Cirugía. Madrid 6-9 Nov. 1988.

281.- NARBONA, B.; BARRERO, H.; LLORIS, J.M.; et al. (1989). Recurrences following proximal gastric vagotomy. A study of 500 cases operated on ten or more years before. Research in Surgery, 1 (1): 44-45.

282.- NARBONA, B.; DAVILA, D.; BARRERO, H. et al. (1990). [Supraselective or proximal gastric vagotomy. Report of 1250 surgical cases. 777 special cases with objective follow-up for over 10 years]. Chirurgie, 116: 99-108.

- 283.- NEGULESCO, P.A.; MUNCK, B.; MACHEN, T.E.; et al. (1992). Volumen sensitive Ca influx and release from intracelular pools in gastric parietal cells. Am. J. Physiol., 263: 584-589.
- 284.- NIKI, S.; ROKUTAN, K.; NAKAMURA, K.; et al. (1992). Calcium-dependent signaling of acid secretion in isolated parietal cells from guinea pigs and its modification by ethanol. Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, 89: 1484-1490.
- 285.- NILLSON, G. (1978). Mecanismos reguladores de la secreción ácida del estómago. En BURGE, H.; FARTHMAN, E.H.; GRASSI, G et al. Vagotomía. indicaciones, tácticas, técnicas, complicaciones, resultados, comentarios. Barcelona, Ediciones Toray, pp 14-25.
- 286.- NILSSON, G.; ROMELL, B.; GIRMA, K.; et al. (1992). Studies of propose mechanism regulating parietal cell emptying. Mt. Sinai J. Med., 59: 129-134.
- 287.- NILSSON, G.; ROMELL, B.; GIRMA, K. et al. (1993). Effects of H<sub>1</sub>-receptor antagonists on <sup>14</sup>C-aminopyrine accumulated in histamine-stimulated rabbit gastric glands. Scand. J. Gastroenterol., 28: 41-48.
- 288.- NISHIWAKI, H.; TAKEUCHI, K.; OKADA, M.; et al. (1988). Stimulation of gastric alkaline secretion involvement of histamine H<sub>2</sub>-receptors and endogenous prostaglandins. J. Pharmacol. Exp. Ther., 248: 793-798.
- 289.- NYHUS, L.M. (1983). Proximal gastric vagotomy. Gold or dross?. Arch. Surg., 118: 1373-1374.
- 290.- OBRINK, K.J. (1991). Histamine and gastric acid secretion. A review. Scand J. Gastroenterol. Suppl., 180: 137-142.
- 291.- OKADA, M.; NIIDA, J.; TAKEUCHI, K. et al. (1989). Role of prostaglandin deficiency in pathogenic mechanism of gastric lesions induced by indomethacin in rats. Dig. Dis. Sci. 34: 649-702.

- 292.- OLBE, L.; FORSSELL, H.; STENQUIST, B. (1983). Pitfalls in postoperative testing of the completeness of vagotomy. J. Auton. Nerv. Sys., 9: 315-323.
- 293.- OLEA BARRIONUEVO, D. (1989). Evolución de la secreción ácida gástrica electricamente estimulada tras vagotomía gástrica proximal. Estudio experimental en la rata, Tesis de Licenciatura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada.
- 294.- OOSTVOGEL, H.J.M.; VAN VROONHOVEN, Th. J. M. V. (1988). Anterior lesser curve seromyotomy with posterior truncal vagotomy versus proximal gastric vagotomy. Br. J. Surg., 75: 121-124
- 295.- ORLOFF, M.J.; HYDE, P.V.; KOSTA, L.D. et al. (1979). The intestinal phase hormone. World J. Surg., 3: 523-528.
- 296.- PAIMELA, H.; TUOMPO, P.K.; PERAKYL, T. et al. (1991). Peptic ulcer surgery during the H<sub>2</sub>-receptor antagonist era: a population-based epidemiological study of the ulcer surgery in Helsinki from 1972 to 1987. Br. J. Surg., 78: 28-31
- 297.- PAYNO, A.; LOPEZ-NOVOA, J.M.; RODRIGUEZ-PUYOL, D. (1989). Prostaglandin production in post-gastrectomy gastritis. Influence of sucralfate. Am. J. Med., 86: 17-20.
- 298.- PEARSE, A.G.; POLAK, J.M.; BLOOM, S.R. (1977). The newer gut hormones: cellular sources, physiology pathology and clinical aspects. Gastroenterology, 72: 746-761.
- 299.- PEETSALU, A.; TAMM, A.; HARKONEN, M. et al. (1990). The effect of vagotomy and antrectomy on serum pepsinogens I and II. Scand. J. Gastroenterol., 25: 455-461.

- 300.- PENSTON, J.G.; BOYD, E.J.; WORMSLEY, K.G. et al. (1992). Complications associated with ulcer recurrence following gastric surgery for ulcer disease. Gastroenterol., 27: 129-141.
- 301.- PERASSO, A.; TESTINO, G. (1992). Chief cell mass in gastric ulcer: cyto-secretory correlations. Minerva Gastroenterol. Dietol. 38: 95-99.
- 302.- PETERS, M.N.; WALSH, J.H.; FERRARI, J. et al. (1982). Adrenergic regulation of distention induced gastrin release in humans. Gastroenterology., 82: 659-663.
- 303.- PETERSON, J.W.; OCHOA, L.G. (1989). Role of prostaglandins and cAMP in the secretory effects of cholera toxin. Science., 245: 857-859.
- 304.- PETROPOULUS, J.L. (1980). Highly transgastric selective vagotomy. Preliminary report of a new procedure. Arch. Surg., 115, 33-37.
- 305.- PETROV, V.I.; ROMANOV, P.A.; GORBUNOV, V.M. et al. (1990). [Clinico-anatomical basis for using the variants of proximal gastric vagotomy in the treatment of gastroduodenal ulcer]. Khirurgia. 12: 18-23.
- 306.- PFEIFFER, A.; ROCHLITZ, H.; NOELKE, B. et al. (1990). Muscarinic receptors mediating acid secretion in isolated rat gastric parietal cells are of M<sub>3</sub> type. Gastroenterology. 98: 218-222.
- 307.- PIASECKI, C.; THRASIVOULOU, C.; RAHIM, A. et al. (1989). Ulcers produced by ligation of individual gastric mucosal arteries in the guinea pig. Gastroenterology. 97: 1121-1129.
- 308.- PILCHMAN, J.; LEFTON, H.B.; BRADEN, G.L. (1991). Cytoprotection and stress ulceration. Med. Clin. North. Am., 75:853-863.
- 309.- POIRIER, J. (1978). Histología del Tubo Digestivo. En Histología Humana. Madrid, Marban 3ª edición, 271-309.

- 310.- PORTELA-GOMES, G.M.; GRIMELIUS, L.; JOHANSSON, H. et al. (1984). Enterochromaffin cells in the rat gastrointestinal tract after vagotomy. Acta. Chir. Scand., 150: 69-74.
- 311.- POWLEY, T.L.; PRECHTL, J.C.; FOX, E.A. et al. (1983). Anatomical consideration for surgery of the rat abdominal vagus: distribution, paraganglia and regeneration. J. Auton. Nerv. Syst., 9: 79-97.
- 312.- PRECLIK, G.; STANGE, E.F.; ARNOLD, D. et al. (1987). Prostaglandin synthesis along the gastrointestinal tract of the rabbit: differences in total synthesis and profile. Prostaglandins, 33: 459-474.
- 313.- PRECLIK, G.; STANGE, E.F.; GERBER, K. et al. (1989). Effect of antacid treatment on endogenous prostaglandin synthesis in human antral and duodenal mucosa. Dig. Dis. Sci., 1860: 1860-1864.
- 314.- PRECLIK, G.; STANGE, E.F.; DITSCHLINETT, H. (1989). Stimulation of mucosal prostaglandin synthesis in human stomach and duodenum by antacid treatment. Gut., 148: 148-151.
- 315.- PRECLIK, G.; STANGE, E.F.; ARNOLD, D. et al. (1991). In vitro effects of arachidonic acid on prostaglandin synthesizing system in gastric mucosa. Prostaglandin, 41: 359-373.
- 316.- PRECLIK, G.; STANGE, E.F.; DITSCHLINEIT, H. (1992). Pg E<sub>2</sub> secretion from organ cultured gastric mucosa: correlation with cyclooxygenase activity and endogenous substrate release. Prostaglandins, 43: 545-558.
- 317.- PREWETT, E.J.; SSMITH, J.T.; NWOKOLO, M. et al. (1991). Twenty-four hour intragastric acidity and plasma gastrin concentration profiles in females and male subjects. Clin. Sci., 80: 619-624.
- 318.- PUGH, S.; WILLIAMS, S.E.; LEVIN, M.R. et al. (1989). Duodenal and antral mucosal prostaglandin E<sub>2</sub> synthesis in a study of normal subjects

and all stages of duodenal ulcer disease treated by H<sub>2</sub>-receptor antagonist. Gut, 30: 161-165.

319.- PUURUNEN, J.; SCHWABE, U. (1987). Effects of gastric secretagogues on the formation of inositol phosphates in isolated gastric cells of the rat. Br. J. Pharmac., 90: 479-490.

320.- QU, T.; BAI, B.; ZHU, H.N. (1990). Ventromedial hypothalamic somatostatin may affect gastric somatostatin concentration in rats. Neuropeptides, 16: 97-101.

321.- RAUFFMAN, J.P. (1992). Gastric chief cells: receptors and signal-transduction mechanism. Gastroenterology, 102: 699-710.

322.- REENSTRA, W.W; FORTE, J.G. (1990). Characterization of K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup> conductances in apical membrane vesicles from stimulated rabbit oxyntic cells. Am. J. Physiol., 259: 850-858.

323.- REES, W.D. (1991). Mechanism of gastroduodenal protection by sucralfate. Am. J. Med., 91: 58-63.

324.- REES, W.D, (1992). Prevention of peptic ulcer relapse by sucralfate: mechanisms of action. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 191: 4-6

325.- REFDERN, J.S.; BLAIR, A.J.; CLUBB, F.J. et al. (1987). Gastroduodenal ulceration following active immunization with prostaglandin E<sub>2</sub> in dogs. Role of gastric acid secretion. Prostaglandin, 34: 623-632.

326.- REFDERN, J.; FELIS, L.G. (1988). Prostaglandin synthesis and catabolism in the gastric mucosa: studies in normal rabbits and rabbit immunized with prostaglandin E<sub>2</sub>. Prostaglandin, 36: 355-372.

327.- REFDERN, J.S.; LIN, H.J.; McARTHUR, K.E. et al. (1991). Gastric acid and pepsin hypersecretion in conscious rabbit. Am. J. Physiol., 261: 295-304.

- 328.- RICHARDSON, C.T. (1986). *Úlcera Peptica*. En WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, L.I.H. En Tratado de Medicina Interna de Cecil. Madrid, Interamericana: 758-775.
- 329.- RITCHIE, W.P. (1986). Prostaglandins. A surgeon's perspective. Dig. Dis. Sci., 31 (Suppl.): 32-34.
- 330.- ROCHE, S.; BALI, J.P.; MAGOUS, R. (1990). Involvement of a pertussis toxin-sensitive G protein in the action of gastrin on gastric parietal cell. Biochim. Biophys. Acta, 1055: 287-294.
- 331.- ROCHE, S.; BALI, J.P.; GALLEYRAND, J.C. et al. (1991). Characterization of a gastrin-type receptors on rabbit gastric parietal cells using L-365,260 and L-364,718. Am. J. Physiol., 260: 182-182.
- 332.- ROCHE, S.; GUSDINAR, T.; BALI, J.P. et al. (1991). Biphasic kinetics of inositol 1,4,5,- trisphosphate accumulation in gastrin-stimulated parietal cells. Effects of pertussis toxin and extracellular calcium. FEBS Lett., 282: 147-151.
- 333.- ROCHE, S.; GUSDINAR, T.; BALI, J.P. et al. (1991). Gastrin and cholecystokinin receptors on histamine and somatostatin containing cells from rabbit mucosa fundic I. Characterization by means of agonist. Biochem. Pharmacol., 42: 765-770.
- 334.- ROCHE, S.; GUSDINAR, T.; BALI, J.P. et al. (1991). Gastrin and cholecystokinin receptors on histamine and somatostatin containing cells from rabbit mucosa fundic II. Characterization by means of selective antagonist (L-364, 718 and L-365-269). Biochem. Pharmacol., 42: 765-770.
- 335.- ROMANO, M.; RAZANDI, M.; IVEY, K.J. (1988). Somatostatin stimulates prostaglandin production by rat gastroc epithelial cell in vitro, but is not cytoprotective. Dig. Dis. Sci., 33: 1435-1440.

- 336.- ROSS, B.; KAT, A.W. (1964). The insulin test after vagotomy. Gastroenterology, 46: 379-386.
- 337.- ROVATI, A.L. (1968). Nuovi aspetti della fisiopatologia gastroduodenale; gastrina ed antigastrinici. Minerva Médica, 60: 999-1010.
- 338.- ROVATI, A.L. (1979). Inhibition of gastric secretion by anti-gastrinic and H<sub>2</sub>blocking agents. Scand. J. Gastroenterol., 11 (Suppl.): 113-118.
- 339.- RUBIN, N.H. (1988). Circadian rhythm in gastric receptors in rat fundic stomach. Dig. Dis. Sci., 33: 931-937.
- 340.- RUBIO, C.A.; JESSURUM, J.; DE RUIZ, P.A. (1991). Geographic variations in the histologic characteristic of the gastric mucosa. A. J. Pathol., 96: 330-333.
- 341.- RUCKLEY, C.V. (1964). A study of variations of the abdominal vagi. Br. J. Surg., 51: 569-573.
- 342.- RYCHAGOV, T.P.; KADYROV, D.M.; SALIEV, R. (1990). [Value of intraoperative pH-metry for predicting and preventing recurrences of duodenal ulcers after vagotomy. Khirurgiia, 12: 32-37.
- 343.- SACCOMANI, G.; PSARRAS, C.G.; SMIDT, P.R. et al. (1991). Histamine-induced chloride channels in apical membrane of isolated rabbit parietal cells. Am. J. Physiol., 260: 1000-1011.
- 344.- SACH, G.; SCOTT, D.; REUBEN, M. (1990). Omeprazole and the gastric mucosa. Digestion, 47 Suppl. 1: 35-38.
- 345.- SACH, G.; BESANCON, M.; SHIN, J.M. et al. (1992). Structural aspects of the gastric H, K-ATPase. J. Bioenerg. Biomembr., 24: 301-308.

- 346.- SAENKO, V.F.; BAVENKOV, G.D.; SMORZHEVSKJI, V.I. et al. (1990). [Intragastric blood flow in the etiology of the duodenal ulcer; new aspects of surgical treatment]. Klin. Khir., 8: 1-5.
- 347.- SAFFOURI, B. (1979). Cholinergic stimulation of gastrin and inhibition of somatostatin secretion by the stomach in vitro. Gastroenterology, 76: 1233.
- 348.- SAFFOURI, B.; DUVAL, J.W.; MAKHLOUF, G.M. (1984). Stimulation of gastrin secretion in vitro by intraluminal chemicals: regulation by intramural cholinergic and noncholinergic neurons. Gastroenterology, 87: 557-562.
- 349.- SANDLE, G.I.; FRASER, G.; LONG, S et al. (1990). AMPc-activated chloride channel in the plasma membrane of cultured human gastric cells. Pfluges Arch., 417: 259-263.
- 350.- SANDVIK, B.; WALDUM, H.L. (1988). The effect of misoprostol on baseline and stimulated acid secretion and on gastrin and histamine release in the totally isolated, vascularly perfused rat stomach. Scand. J. Gastroenterol., 23: 696-700.
- 351.- SANDVIK, B.; LEWIN, M.J.; WALDUM, H.L. (1989). Histamine release in the isolated vascularly perfused stomach of the rat: regulation by autoreceptors. Br. J. Pharmacol., 96: 557-562.
- 352.- SANDVIK, A.K.; WALDUM, H.L.; KLEVELAND, P.M. et al. (1990). Gastrin produces an immediate and dose-dependent histamine release preceding acid secretion in the totally isolated, vascularly perfused stomach. Scand. J. Gastroenterol., 22: 803-808.
- 353.- SANDVIK, A.K.; WALDUM, H.L. (1991). Aspects of the regulation of histamine release. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 108-112

- 354.- SANDVIK, A.K.; WALDUM, H.L. (1991). CCK-B (gastrin) receptor regulates gastric histamine release and acid secretion. Am. J. Physiol., 260: 925-928.
- 355.- SANKAR, M.Y.; OLD, J.M.; TRINDER, S. et al. (1976). The advantage of combining posterior gastropexy with proximal gastric vagotomy. Chir. Gastroent., 10: 389-392.
- 356.- SAPERAS, E.; COMINELLI, F.; TACHE, Y. (1992). Potent inhibition of gastric acid secretion by intravenous interleukin-1 beta and -1 alfa in rats. Peptides, 13: 221-226.
- 357.- SASSOLAS, G.; MELMED, S. (1992). Symposium: basic somatostatin research. Metabolism, 41 (9 Suppl. 2): 11-16.
- 358.- SATO, N.; KAWANO, S.; KAMADA, T. et al. (1986). Hemodynamics of the gastric mucosa and gastric ulceration in rats and in patients with gastric ulcer. Dig. Dis. Sci., 31 Suppl.: 35-41.
- 359.- SAUTEREAU, D.; CHICAU-CHVOET, M.; TSOUCAS, A. et al. (1991). Central and peripheral effects of prostaglandins E<sub>2</sub> and enprostil on gastric acid secretion in the rat. Eur. J. Pharmacol., 195: 217-224.
- 360.- SAWYERS, J.L.; HERRINGTON, J.L.; BURNEY, D.P. (1977). Proximal gastric vagotomy compared with vagotomy and antrectomy and selective gastric vagotomy and pyloroplasty. Ann. Surg., 186: 510-515
- 361.- SCHALLY, A.V.; COLALUCA, J.; PAULSON, D. et al. (1990). Effect of somatostatin analogs gastric acid secretion in dogs and rats. Int. J. Pept. Protein Res., 36: 267-274.
- 362.- SCHEIN, M. (1989). Highly selective vagotomy combined with cholecystectomy: is there an increased risk of diarrhea?. World J. Surg., 13: 782-785.

- 363.- SCHEPP, W.; SCHNEIDER, J.; TATGE, C. et al. (1990). Potential mediation of prostaglandin E<sub>2</sub> release from isolated human parietal cells by protein kinase C. Clin. Physiol. Biochem., 8: 128-139.
- 364.- SCHMIDTLER, J.; SCHEPP, W.; JANCZEWSKA, I. (1991). GLP-1 amide and GLP-2 amide: potent APMc-dependent stimuli of rat parietal cell function. Am. J. Physiol., 260: 940-950.
- 365.- SCHMIDTLER, J.; ROSENTHAL, W.; OFFERMANN, S. et al. (1992). Pertussis toxin reverses prostaglandin E<sub>2</sub>- and somatostatin-induced inhibition of parietal cell H<sup>+</sup>-production. Cell Signal., 4: 321-329.
- 366.- SCHIRMER, B.D. (1989). Current status of proximal gastric vagotomy. Ann. Surg., 209: 131-148.
- 367.- SCHMIDT, W.E.; CREUTZFELDT, W. (1991). Pancreastatin, a novel regulating hormone?. Acta Oncol., 30: 441-449.
- 368.- SCHNEIDER, T.A.; WITTGEN, C.M.; ANDRUS, C.H. et al. (1992). Comparison of minimally invasive methods of parietal cell vagotomy in a porcine model. Surgery, 112: 649-655.
- 369.- SCHUBERT, M.L. (1991). The effect of vasoactive intestinal polypeptide on gastric acid secretion is predominantly mediated by somatostatin. Gastroenterology, 100: 1195-200.
- 370.- SCHWARTZ, T.; HOLST, J.; FAHRENKRUG, S. et al. (1978). Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. J. Clin. Invest., 61: 781-789.
- 371.- SEIDLER, H.; OESTMAN, A.; PFEIFFER, A.; et al. (1987). Cholinergic stimulation of gastric mucus secretion in vitro calcium-dependent and uses inositol triphosphate as second messenger. Gastroenterology, 92: 1631.

- 372.- SEIDLER, H.; BEINBOR, M.; SEWING, K. (1987). The inhibitory effect of prostaglandins on acid secretion is mediated by the Pg E<sub>2</sub>-receptor. Gastroenterology, 92: 1631.
- 373.- SEIDLER, U.; PFEIFFER, A. (1991). Inositol phosphate formation and Ca<sup>++</sup> in secretagogue-stimulated rabbit gastric mucous cell. Am. J. Physiol., 260; 133-141.
- 374.- SEIDLER, H.; KNAFLA, K.; KOVNAZKI, R.; et al. (1987). Role of endogenous prostaglandins in gastric mucus secretion. Gastroenterology, 92: 1631.
- 375.- SELL, J.; CABOT, E.; ALLISON, J. et al. (1980). Chemical antreneurolysis with and without highly selective vagotomy. J. Surg. Res., 28: 395-401.
- 376.- SERNKA, T.J. (1990). Direct hyposmotic stimulation of gastric acid secretion. Membr. Biochem., 9: 1-7.
- 377.- SHAMBUREK, R.D.; SCHUBERT, M.L. (1992). Control of acid secretion. Histamine H<sub>2</sub> receptor antagonists and H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase inhibitors. Gastroenterol. Clin. North. Am., 21: 527-550.
- 378.- SHAPIRO, R.E.; MISELIS, R.R. (1985). The central organization of the vagus nerve innervating the stomach of the rat. J. Comp. Neurol., 238: 473-488.
- 379.- SHIMODA, H.; YOKOYANA, S.; NAKAYANA, I. et al. (1992). The proliferative kinetics of somatostatin-producing cells in the rat antral mucosa after truncal vagotomy. Surg. Today, 22: 339-245.
- 380.- SHIRATORI, K.; VATANABES, S.; TKEUCHI, T. (1992). Role of endogenous secretin and cholecystokinin in intraduodenal oleic acid-induced inhibition of gastric acid secretion in rats. Dig. Dis. Sci., 37: 397-402.

- 381.- SHIRMER, B.D. (1989). What's new in general surgery. Current status of proximal vagotomy. Ann. Surg., 209: 131-148.
- 382.- SHOREY, B.A.; OWENS, C.; DAVIES, P. et al. (1977). Which is the best test of completeness of vagotomy? The Burge, the Grassi or the Insulin test? Br. J. Surg., 64: 298-301.
- 383.- SIMONSSON, M.; ERIKSSON, S.; HAKANSON, R. et al. (1988). Endocrine cells in the human oxyntic mucosa. A histochemical study. Scand. J. Gastroenterology, 23: 1069-1099.
- 384.- SIRIWARDENA, A.K.; GUNN, A.A. (1988). Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy for chronic duodenal ulcer: the results at five years. Br. J. Surg., 75: 866-868.
- 385.- SJOVALL, M.; FORSELL, H.; HAGGENDAL, J. et al. (1990). Attenuation of gastric sham feeding response during reflex sympathetic activation in man. Scand. J. Gastroenterol., 25: 73-80.
- 386.- SJOVALL, M.; LINDSTEDT, G.; OLBE, L. et al. (1990). Effect of parietal cell vagotomy and cholinergic blockade on gastrin release in man induced by gastrin-releasing peptide. Digestion, 46: 114-120.
- 387.- SKANDALAKIS, L.J.; GRAY, S.W.; SKANDALAKIS, J.E. (1986). The history and surgical anatomy of the vagus nerve. Surg. Gynecol. Obst., 162: 75-85 .
- 388.- SLOMIANY, B.L.; SENGUPTA, S.; PIOTROWSKI, E. et al. (1992). Control of gastric mucus phospholipid content and comparison by cholinergic and adrenergic mediators. Gen. Pharmacol., 23: 455-461.
- 389.- SLOMIANY, A.; SLOMIANY, B.L. (1992). Synthesis and macromolecular organization of gastrointestinal mucin. J. Physiol. Pharmacol., 43: 115-138.

- 390.- SMITH, G.; WARHUST, G.; LEES, M. et al. (1987). Evidence that PgE<sub>2</sub> stimulates intestinal epithelial cell adenylate-cyclase by a receptor-mediated mechanism. Dig. Dis. Sci., 32: 71-75.
- 391.- SMITH, G.S.; MYERS, S.I.; BARTULA, LL. (1991). Adaptive cytoprotection against alcohol injury in the rat stomach is not due to increased prostanoic acid synthesis. Prostaglandins, 41: 207-223.
- 392.- SOLL, A.H.; WHITTLE, B. (1981). Prostacyclin analogues inhibit canine parietal cell activity and cyclic AMP formation. Prostaglandins, 21: 353-365.
- 393.- SUGANO, K. (1991). [Regulation of secretion and synthesis of gastrointestinal hormones: studies with cultured gut endocrine cells]. Hum. Cell, 3: 14-22.
- 394.- SZAFRAN, H.; SLOWIACZEK, M.; POPIELAL, T. et al. (1991). Gastric acid, gastrin and pancreatic polypeptide responses to modified sham feeding in duodenal ulcer patients before and after highly selective or truncal vagotomy. Mater Med. Pol., 22: 59-67.
- 395.- TAHA, A.S.; MCKINLAY, A.W.; LIPADHYAY, R. et al. (1989). Prostaglandins and campylobacter pylori. Lancet 2: 800-801.
- 396.- TAKEUCHI, T.; SHIRATORI, K.; WATANABE, S. et al. (1991). Secretin as potential mediator of antiulcer actions of mucosal protective agents. J.Clin. Gastroenterol., 13 Suppl. 1: 83-87.
- 397.- TANI, S.; TANAKA, T. (1990). Direct inhibition of pepsinogen secretion from rat gastric chief cells by somatostatin. Chem. Pharm. Bull., 38: 2246-2248.
- 398.- TAYLOR, T.V. (1979). Lesser curve superficial seromyotomy. An operation for chronic duodenal ulcer. Br. J. Surg., 66: 733-737.

- 399.- TAYLOR, T.V.; MACLEOD, D.A.D.; GUNN, A.A. et al. (1982). Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy in the treatment of chronic duodenal ulcer. Lancet, 2: 846-849
- 400.- TAYLOR, T.V. (1987). Parietal cell vagotomy: a long-term follow-up studies. Br. J. Surg., 74: 971-972.
- 401.- TAZI-SAAD, K.; CHARLOT, J.; DEL TACCA, M. et al. (1992). Effect of alpha 2-adrenoreceptor agonist on gastric pepsin and acid secretion in the rat. Br. J. Pharmacol., 106: 790-796.
- 402.- TAZI-SAAD, K.; CHARLOT, J.; ROZE, C. et al. (1992). Control of pepsin secretion by regulatory peptides in the rat stomach: comparison with acid secretion. Peptides, 13: 233-239.
- 403.- TEPPERMAN, B.L.; WITTHLE, B.J. (1991). Comparison of the effects of neuropeptide Y and noradrenaline on rat gastric mucosal blood flow and integrity. Br. J. Pharmacol., 102: 95-100.
- 404.- THEOBALD, H.M.; INGALL, G.B.; MABLY, T.A. et al. (1991). Response of the antral mucosa of the rat stomach to 2,3,7,8,-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Toxicol. Appl. Pharmacol., 108: 167-179.
- 405.- THIRLBY, R.; PATTERSON, D.; KOZAKEK, R. et al. (1992). Prospective comparison of Congo Red and sham feeding testing to determine vagal innervation of the stomach. Am. J. Surg., 163: 533-536.
- 406.- TORREBLANCA LOPEZ, J.; IBAÑEZ DELGADO, F.; LOPEZ-CAMPOS, J.L. et al. (1990). Efecto de la ranitidina en las células parietales en regeneración. Estudio estereológico. Rev. Esp. Enferm. Dig., 78: 335-340.
- 407.- TOVEY, F.; JAYARAJ, A.P.; MASTERS, A. et al. (1989). Vagal branches for gastric acid secretion. Gastroenterology, 96: 269-270.

408.- TROFIMOV, V.M.; NECHAI, A.I.; SITENKO, V.M. et al. (1990). [Evaluation of the effectiveness of vagotomy in uncomplicated duodenal ulcer based on its results 10 years after the operation. Vest. Khir., 145: 25-31.

409.- TROIDL, H.; ROHDE, H.; LORENZ, W. et al. (1978). Effect of selective vagotomy on histamine concentration in gastric mucosa of patients with duodenal ulcer. Br. J. Surg., 65: 10-16.

410.- TSAI, B.S.; KESSLER, L.K.; BUTCHKO, G.M. et al. (1987). Effect of misoprostol on histamine-stimulated acid secretion and cyclic AMP formation in isolated canine parietal cells, Dig. Dis. Sci., 32: 1010-1016.

411.- TSAI, B.S.; KESSLER, L.K.; STOLZENBACH, J. et al. (1991). Expression of gastric antisecretory and prostaglandin E receptor binding activity of misoprostol by misoprostol free acid. Dig. Dis. Sci., 36: 588-593.

412.- TUCH, K.; OKERT, D.; HAUSCHKE, D. et al. (1992). Comparison of the ECL-cell frequency in the estomach of three different rat strains. Pathol. Res. Pract., 188: 672-675.

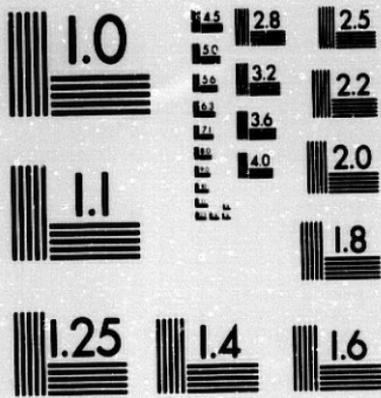
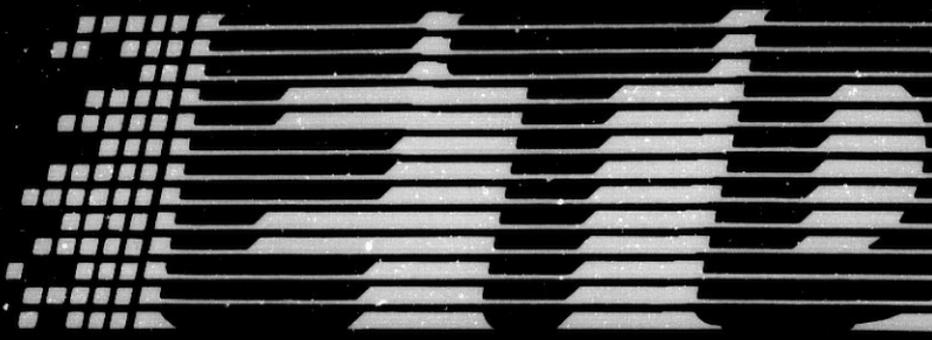
413.- UMETSU, T.; KINURA, K.; SANAI, K. et al. (1980). Effect of proglumide on glycoprotein synthesis in aspirin-induced gastric erosions in rats. Eur. J. Pharmacol., 69: 69-77.

414.-URBAIN, J.L.; PENNINGCKX, F.; SIEGEL, J.A. et al. (1990). Effect of proximal gastric vagotomy and Roux-en Y diversion on gastric emptying kinetics in asymptomatic patients. Clin. Nucl. Med., 15: 688-691.

415.- VALEN, B.; HALVORSEN, J.F. (1991). Reperitonealization of the lesser curve in proximal gastric vagotomy for duodenal ulcer. Surg. Gynecol. Obstet., 173: 6-8.

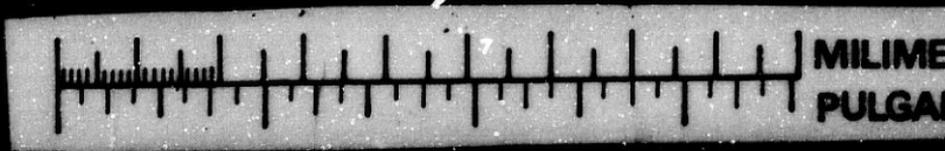
416.- VALENZUELA BARRANCO, M. (1990). Mecanismos celulares de la secreción gástrica. Rev. Esp. Enf. Digest., 77: 279-286.

- 417.- VARAS LORENZO, M.J. (1980). Secreción ácido-gástrica. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 58: 429-438.
- 418.- VARIS, K.; RAIJ, K.; HARKONEN, M. et al. (1989). Cyclic AMP and gastric secretion in man. An vivo study in healthy volunteers, duodenal ulcer patients and pernicious anemia patients. Scand. J. Gastroenterol., 23: 1025-1034.
- 419.- VISVANATHAN, R. (1992). Effect of luminal acidification on guinea pig gastric mucosa. Dig. Dis. Sci., 37: 1600-1605.
- 420.- WALDUM, H.L.; BRENNAN, E.; SANDVIK, A.K. et al. (1991). Trophic effect of histamine on the stomach. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 137-142.
- 421.- WALSH, J.H. (1990). Role of gastrin as a trophic hormone. Digestion, 47 Suppl.1: 11-16.
- 422.- WALT, R. (1989). Prostaglandin treatment for peptic ulcer. Scand. J. Gastroenterol., 23 (Suppl. 146): 40-49.
- 423.- WANG, C.S.; TZEN, K.Y.; HUANG, M.J. et al. (1991). Change of gastric liquid emptying after highly selective vagotomy and pyloric dilatation for patients with obstructing duodenal ulcer. World J. Surg., 15: 286-292.
- 424.- WILKES, J.M.; SCOTT, D.R.; HERSEY, S.J. et al. (1991). Second messengers in the gastric gland: a focus on calcium. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 70-84
- 425.- WILLEMS, G.; VANSTEENKISTE, Y.; LIMBOSCH, M. (1972). Stimulating effect of gastrin on cell proliferation kinetics in canine fundic mucosa. Gastroenterology, 62: 583-589.
- 426.- WILSON, D.B. (1986). Therapeutics aspects of prostaglandins in the treatment of peptic ulcer disease. Dig. Dis. Sci., 31 (Suppl.): 42-46.



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

1 : 24



- 417.- VARAS LORENZO, M.J. (1980). Secreción ácido-gástrica. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 58: 429-438.
- 418.- VARIS, K.; RAIJ, K.; HARKONEN, M. et al. (1989). Cyclic AMP and gastric secretion in man. An vivo study in healthy volunteers, duodenal ulcer patients and pernicious anemia patients. Scand. J. Gastroenterol., 23: 1025-1034.
- 419.- VISVANATHAN, A. (1992). Effect of luminal acidification on guinea pig gastric mucosa. Dig. Dis. Sci., 37: 1600-1605.
- 420.- WALDUM, H.L.; BRENNAN, E.; SANDVIK, A.K. et al. (1991). Trophic effect of histamine on the stomach. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 137-142.
- 421.- WALSH, J.H. (1990). Role of gastrin as a trophic hormone. Digestion, 47 Suppl.1: 11-16.
- 422.- WALT, R. (1989). Prostaglandin treatment for peptic ulcer. Scand. J. Gastroenterol., 23 (Suppl. 146): 40-49.
- 423.- WANG, C.S.; TZEN, K.Y.; HUANG, M.J. et al. (1991). Change of gastric liquid emptying after highly selective vagotomy and pyloric dilatation for patients with obstructing duodenal ulcer. World J. Surg., 15: 286-292.
- 424.- WILKES, J.M.; SCOTT, D.R.; HERSEY, S.J. et al. (1991). Second messengers in the gastric gland: a focus on calcium. Scand. J. Gastroenterol. Suppl., 180: 70-84
- 425.- WILLEMS, G.; VANSTEENKISTE, Y.; LIMBOSCH, M. (1972). Stimulating effect of gastrin on cell proliferation kinetics in canine fundic mucosa. Gastroenterology, 62: 583-589.
- 426.- WILSON, D.E. (1986). Therapeutics aspects of prostaglandins in the treatment of peptic ulcer disease. Dig. Dis. Sci., 31 (Suppl.): 42-46.

427.- WOLFE, M.M.; SOLL, A.H. (1988). The physiology of gastric acid secretion. N. Engl. J. Med., 319: 1707-1715.

428.- WU, K.L.; LI, C.Y.; SHEN, K.L. et al. (1991). Morphometric studies of parietal cells in cats before and after lesser-curvature seromyotomy. Proc. Natl. Sci. Counc. Republ. China, 15: 32-39.

429.- XING, L.P.; BALABAN, C.; SEATON, J. et al. (1991). Mesolimbic dopamine mediates gastric mucosal protection by central neurotensine. Am. J. Physiol., 260: 34-38.

430.- YAMAFUJI, K. (1991). Experimental study on carcinogenesis in the vagotomized stomach. Nippo Geka Gakkai Zasshi, 92: 652-663.

431.- YOSHIDA, M.; MATSUO, Y. (1992). Influence of vagotomy on bicarbonate secretion in the rat proximal duodenum. Gastroenterol. Jpn., 27: 15-22.

432.- YOSHIKAWA, N. (1991). Effect of H<sub>2</sub>-receptor antagonist on gastrin and somatostatin secretion of the rat stomach. Nippo Shokakibyō Gakkai Zasshi, 17: 2587-2593.

433.- YOSHINURA, H.; KAN, N.; OGAWA, N. (1989). Preventive and curative effects of prostaglandins on stress ulcer in rats. Application of endoscopic observation. Dig. Dis. Sci., 34: 436-444.

434.- ZALEWSKY, C.A.; MOODY, F.G. (1977). Stereological analysis of the parietal cell during acid secretion and inhibition. Gastroenterology, 73: 66-74

435.- ZANELLI, J.M.; STRACCA-GASSER, H.; GAINES-DAS, R.E. et al. (1992). The short term effect of peripherally administered brain-gut peptides on gastric acid secretion in rats. Agents Actions, 35: 122-129.

- 436.- ZDON, M.J. (1985). The effect of cholecystokinin on parietal cell secretion in isolated gastric glands. Surgery, 98: 1038-1044.
- 437.- ZDON, M.J.; ZUCKER, K.A.; ADRIAN, T.E. et al. (1987). Somatostatin analogue inhibition of isolated parietal cell secretion. Surgery, 102: 967-973.
- 438.- ZDON, M.J.; LEWIS, J.J.; ADRIAN, T.E. et al. (1989). Hypergastrinemia after vagotomy is not associated with decreased gastric somatostatin. Surgery, 106: 1074-1080.
- 439.- ZHANG, L.; KING, L.; DEMERS, L. et al. (1989). Central neurotensin inhibits gastric acid secretion: an adrenergic mechanism in rats. Gastroenterology, 97: 1130-1134.
- 440.- ZUCCARI, G.; CLAVENNA, G.; SALA, A. et al. (1990). Prostaglandins and gastric mucosal protection by esaprazole in rats. Enr. J. Pharmacol., 187: 19-25.