

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

MORFOMETRIA DE LA MUCOSA GASTRICA  
EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA

*Memoria que presenta  
Manuel Valenzuela Barranco  
para optar al grado de  
Doctor en Medicina*

Granada, enero de 1989

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 88 a 19 89

Folio 43

Número 86

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. Manuel Valenzuela Baeza, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Morfofisiología de los mucus gástricos en la enfermedad ulcero péptica".

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de apto "con laude"

Granada 27 de enero de 19 89.

EL PRESIDENTE.

[Signature of President]

Fdo.: Andrés Páez Yáñez

El Secretario del Tribunal.

[Signature of Secretary]

Fdo.: José Rico Tilly

EL VOCAL.

[Signature of Vocal 1]

Fdo.: J. P. Rivera Páez

EL VOCAL.

[Signature of Vocal 2]

Fdo.: Antonio Campa

EL VOCAL.

[Signature of Vocal 3]

Fdo.: A. Díaz Cordero

FIRMA DEL GRADUANDO.

[Signature of Graduate]

Dpto. de Anatomía Patológica y Dpto. de Medicina.

D. JUAN FRANCISCO PEÑA ANGULO, PROFESOR TITULAR  
DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS DE LA FACULTAD DE  
MEDICINA DE GRANADA, Y JEFE SE SERVICIO DE APARATO  
DIGESTIVO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GRANADA

CERTIFICO:

Que D. MANUEL VALENZUELA BARRANCO, adscrito  
al Departamento de Medicina de la Facultad de  
Medicina de Granada, ha realizado personalmente y  
bajo mi dirección el trabajo de tesis doctoral  
"MORFOMETRIA DE LA MUCOSA GASTRICA EN LA  
ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA", que ha  
concluído con todo aprovechamiento, habiendo el  
que subscribe revisado la presente tesis y estando  
conforme con su presentación para ser juzgada.

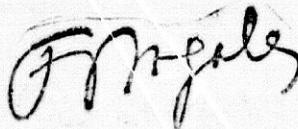
*Juan F. Peña*  
a

Granada, diciembre de 1988

D. FRANCISCO NOGALES FERNANDEZ, CATEDRATICO  
NUMERARIO DE ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD  
DE MEDICINA DE GRANADA

CERTIFICO:

Que D. MANUEL VALENZUELA BARRANCO, adscrito al Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Granada, ha realizado personalmente y bajo mi dirección el trabajo de tesis doctoral "MORFOMETRIA DE LA MUCOSA GASTRICA EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA", que ha concluído con todo aprovechamiento, habiendo el que subscribe revisado la presente tesis y estando conforme con su presentación para ser juzgada.



Granada, diciembre de 1988

*A M<sup>a</sup> Luisa, mi mujer, sentido de mi vida.*

*A M<sup>a</sup> Luisa, mi hija, mi esperanza.*

## INDICE

Agradecimientos	i
INTRODUCCION:	1
Análisis de imagen	3
Morfometría: Conceptos generales	7
Morfometría: Bases anatómicas	12
Morfometría: Bases fisiológicas	22
Epidemiología del ulcus péptico	31
Etiopatogenia del ulcus péptico	36
Fisiopatología del ulcus péptico	41
MATERIAL Y METODOS	
Diseño del estudio	46
Objetivos	
Metodo Estadístico	
Sujetos Experimentales	48
Protocolo histológico	55
RESULTADOS	
Protocolo Clínico	76
Protocolo histológico	
Datos subjetivos	85
Datos morfométricos	88
DISCUSION	101
CONCLUSIONES	111
BIBLIOGRAFIA	112

## AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de Tesis Doctoral es fruto de un amplio equipo de personas, a las que quiero agradecer su colaboración:

Al Profesor Juan Francisco Peña Angulo, Jefe del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Granada, mi jefe. Su apoyo constante, su permanente dedicación y tutoría, su sabia dirección y su activa participación en todos y cada uno de los puntos desarrollados en este trabajo han permitido su cristalización en mi tesis doctoral.

Al Profesor Francisco Nogales Fernández, Catedrático y Jefe del Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad de Granada. Me brindó su amistad, dirigió el desarrollo del protocolo histológico, montó nuevas técnicas histológicas de apoyo al trabajo, revisó todas las muestras de biopsia y se encargó del diagnóstico histológico de las mismas, poniendo a mi disposición todo el material y personal de su Departamento. Su participación ha sido decisiva en todo momento.

Al Profesor Sebastián Fernández Lloret, Jefe de la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital Universitario de Granada. Se ha encargado personalmente de realizar todas las endoscopias y obtener las muestras de biopsia. Su gran experiencia ha permitido hacer fácil una labor ingente. Su enorme dedicación a este trabajo, su comprensión, su amistad y su experiencia han sido claves en el desarrollo de la investigación.

Al Doctor Juan Díaz, Médico e informático. Ha realizado el diseño de los programas del analizador de imágenes, sabiendo plasmar nuestras ideas en realidades informáticas.

Al Profesor Elías Moreno Bas, Catedrático de Estadística y Jefe del Departamento de Estadística Matemática de la Universidad de Granada. Revisó personalmente el diseño estadístico del trabajo y nos orientó en la aplicación de los test más adecuados, ayudándonos a la interpretación de los resultados. Su desinteresada labor da fiabilidad a nuestros datos.

A D<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> José Martínez Guerrero, Técnico de Microscopía Electrónica de los Servicios Técnicos Centrales de la Universidad de Granada. Muchas fueron las horas compartidas alrededor del microscopio electrónico. Su ilusión ha hecho posible una de las partes más complicadas de este estudio.

A todos y cada uno de los miembros del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario de Granada, Dres. Montero García, Salmerón Escobar, Martín Ruiz, Caballero Plasencia y González Calvín, mis compañeros. Su ayuda en la selección de enfermos y en la confección de los protocolos ha sido encomiable. Sus consejos y enseñanzas han hecho posible que el trabajo llegue a su fin.

Al personal auxiliar de la Unidad de Endoscopia Digestiva y de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Granada. Su labor en la toma y procesado de las muestras de biopsia, y en la realización de los estudios analíticos y de secreción gástrica me ha permitido dedicarme a otras labores con el convencimiento del gran rigor de su trabajo.

Al personal de los Servicios Técnicos Centrales de la Universidad de Granada que me permitió utilizar un modernísimo aparataje, incluso fuera de los horarios normales de funcionamiento, y que realizó con maestría el procesado de las muestras de microscopía electrónica.

# INTRODUCCION

## INTRODUCCION

El conocimiento de la fisiología gástrica ha sido un reto para el gastroenterólogo desde tiempos remotos hasta la actualidad. Comprender cómo actúan los distintos mecanismos implicados en la función del estómago, y cual es la misión de cada una de las estirpes celulares o partículas celulares presentes en el estómago, supone una de las más apasionadas tareas de investigación.

Difícilmente se pueden desligar los conocimientos de la fisiología gástrica de las variaciones que en ellos se producen en situaciones patológicas o experimentales.

Una de las situaciones clínicas que más interés suscita es la enfermedad ulcerosa péptica. Su elevada incidencia en todas las regiones del mundo, su diagnóstico accesible a métodos de exploración convencionales, y las grandes implicaciones socio-económicas que su manejo conlleva, la convierten en uno de los procesos capitales en patología digestiva.

Los avances tecnológicos actuales permiten el acercamiento al conocimiento de la fisiopatología del ulcus péptico por diferentes vías. Los métodos radiológicos y endoscópicos permiten un diagnóstico certero en la mayoría de los casos, facilitan el seguimiento clínico y permiten, en el caso de la endoscopia, la obtención de muestras de biopsia para estudio posterior. Los métodos bioquímicos permiten conocer los productos de secreción de las diferentes células, tanto las situadas en el propio estómago como las localizadas a distancia del mismo, pero relacionadas con él. La farmacología ha permitido el

desarrollo de multitud de sustancias capaces de modificar la función gástrica, habiéndose obtenido grandes avances en el tratamiento farmacológico de la fase aguda de la enfermedad. La histología, por medio de la microscopía electrónica, ha permitido irrumpir en la intimidad celular para conocer las distintas partículas intracelulares, y por medio de la citoquímica y la inmunocitoquímica, identificar los productos químicos que contienen o su papel en fenómenos biológicos. Citar toda la gama de técnicas sería largo; sirvan las anteriores a modo de ejemplo.

El uso de computadoras, que ejecutan de modo automático funciones reservadas hasta hace poco a la mano del investigador, va siendo cada día más frecuente. Uno de los campos de más actualidad es el análisis de imágenes, obtenidas por diferentes métodos, que, una vez procesadas, proporcionan una gran información adicional. La posibilidad de manipulación de estas imágenes y el estudio matemático de zonas seleccionadas, hace a los sistemas computarizados de análisis de imágenes, herramientas muy útiles en los estudios morfológicos.

El presente trabajo describe el desarrollo de un método original de estudio morfométrico de la mucosa gástrica mediante el uso de un sistema computarizado interactivo de análisis de imagen. El estudio cuantitativo de la mucosa gástrica puede servir para marcar diferencias entre el estado normal y distintas situaciones patológicas del estómago, en concreto con la enfermedad ulcerosa péptica.

El método se ha validado primeramente en sujetos sin afectación gástrica, los cuales han formado el grupo control, enfrentándose, con posterioridad, los resultados de este grupo a sendos grupos de ulcerosos gástricos y ulcerosos duodenales, estableciéndose las diferencias entre ellos.

La primera parte de la introducción está dedicada a la explicación de las bases de la morfometría de la mucosa gástrica y su estudio por medio de analizadores de imágenes. En la segunda parte, se revisa la importancia epidemiológica y social de la enfermedad ulcerosa péptica, justificación de su elección como objeto central del estudio, describiéndose algunos de los factores etiopatogénicos relacionados con la misma. Con posterioridad se citan los diferentes tipos de úlceras

pépticas en función de sus características fisiopatológicas, las cuales no son descritas en detalle, al no ser ésta la intención del trabajo, pero que apoyan el protocolo de estudio diseñado.

Siguen los capítulos de material y métodos, y resultados, que forman el eje central del trabajo y son la aportación personal del doctorando.

La discusión está enfocada a determinar la importancia del método descrito y sus posibles aplicaciones futuras, terminando con las conclusiones como resumen.

## ANALISIS DE IMAGEN

---

*La imagen como método diagnóstico*  
*Visión artificial*

*Captación de la imagen*  
*Manipulación de imágenes*  
*Reconocimiento de imágenes*

*Aplicaciones a los estudios histológicos*

---

### LA IMAGEN COMO METODO DIAGNOSTICO

Dentro de la patología digestiva, el estómago representa unos de los órganos más afectados y mejor estudiados.

La posibilidad de acceso al estómago de diferentes y variados métodos de exploración hace que éste sea uno de los campos de investigación más fecundos. La radiología proporcionó, ya a principios del presente siglo, importantes avances en el conocimiento de la patología gástrica y duodenal. La úlcera duodenal, hasta entonces relegada a la sospecha clínica o a los hallazgos laparotómicos o necrópsicos, pudo ser diagnosticada mediante la ingesta de papilla de bario, avanzándose en gran manera en el conocimiento de su curso clínico, fisiopatología y tratamiento. La úlcera gástrica pudo ser seguida en su evolución, descubriéndose su potencial malignidad. Pudieron diagnosticarse distintos tumores, malformaciones y malposiciones gástricas. Con la radiología nacía, en patología gástrica, el diagnóstico por la imagen.

La endoscopia permitió un acceso más directo al estómago. Las imágenes

obtenidas eran más reales, pasaban de ser sombras indirectas a mostrar la realidad de la capa mucosa, principal asiento de las alteraciones patológicas. Además de la obtención de una imagen clara, la endoscopia posibilitó la toma directa de muestras biópsicas de la mucosa, que condujo al diagnóstico histológico de lesiones en estadios previos a la cirugía o la necropsia. Este punto es de una importancia crucial pues, a partir de este momento fue posible el seguimiento por métodos incruentos de los procesos patológicos. Paralelamente, la fácil obtención de muestras biópsicas que mantenían la vitalidad celular proporcionó un material óptimo para estudios fisiológicos. El fácil acceso al estómago a través de canales endoscópicos de muy diverso instrumental, como sondas, electrodos, manómetros, transductores ecográficos, colorantes, etc., contribuyó al desarrollo vertiginoso del conocimiento de la fisiología y fisiopatología de las enfermedades del estómago. La endoscopia traspasó el campo diagnóstico y alcanzó el tratamiento de muchas lesiones. Excisiones con pinzas

## Introducción

o asas, extracción de cuerpos extraños, hemostasia de lesiones sangrantes, dilatación o recanalización de zonas estenosadas, destrucción de lesiones proliferativas, implantación de prótesis, etc., fueron técnicas que eludieron la cirugía. Con la endoscopia, el diagnóstico por la imagen de las enfermedades del estómago daba un paso agigantado.

El sistema visual humano, al que le concierne la conversión de una imagen óptica en conocimiento sobre el mundo, a pesar de su enorme sofisticación, es limitado. Es incapaz de una captación espectral. Un ojo humano, sin ayuda, no puede ver imágenes en ultravioleta o infrarrojo. Tiene un reducido poder discriminativo entre pequeñas variaciones de luminosidad. Estas limitaciones han llevado al hombre a investigar sobre sistemas de visión artificial que rellenaran las lagunas de la visión natural. El descubrimiento de la fibra de vidrio hizo que el ojo humano se alargara hasta el final de la fibra para observar una imagen a distancia; nacían los fibroendoscopios. Aún así la captación visual de la imagen no se modificaba. Gran cantidad de información quedaba agazapada y escondida.

El gran avance de los sistemas electrónicos en la presente década se ha dejado notar en el campo médico. La visión artificial electrónica ha permitido que aparatos totalmente exentos de capacidad visual, como el caso de la tomografía axial computarizada o la ecografía, se sirvan de técnicas matemáticas para representar planos de un sujeto vivo. En ambos casos se obtienen datos a través de mediciones en intervalos regulares sobre la franja circular de un paciente. Cada una de estas mediciones produce series de valores indicando reflejos, refracciones o intensidades, datos que son usados por un ordenador para reconstruir una imagen de la zona en estudio.

La electrónica ha alcanzado también a la endoscopia. Recientemente han aparecido endoscopios que sustituyen la fibra de vidrio, transmisora de imágenes reales o analógicas, por chips electrónicos que actúan como sensores de luz (OKANO y cols 1988). Los chips de última generación son capaces de transmitir imágenes digitales con una resolución de hasta 200.000 pixels (unidades de digitalización), muy superiores a las 36.000 fibras ópticas de los más modernos fibroendoscopios. Las imágenes digitales obtenidas por los chips son transmitidas a un procesador de imágenes que, a su vez, las envía a un monitor de TV, que puede representar una imagen de hasta 500.000 puntos de resolución (McCLOY 1987).

## VISION ARTIFICIAL: APLICACIONES PRESENTES Y FUTURAS

### I. CAPTACION DE IMAGENES

Los sistemas digitales no alcanzan la resolución de la imágenes analógicas. La información que ofrece una cámara de televisión sobre una imagen es una medida de la intensidad de luz en cada uno de los puntos de tal imagen. Esta se puede considerar dividida por una cuadrícula la cual, en una cámara de TV convencional, se refresca línea por línea cada 40 milisegundos. Durante este período 625 líneas son refrescadas conteniendo cada una de ellas un equivalente de más de mil puntos de imagen. Este flujo de datos está en forma analógica y tiene que ser convertido a forma digital por un convertidor de alta velocidad antes de que esta imagen sea introducida en el ordenador. Cada punto de imagen o pixel puede tener un valor variable de

intensidad que depende de la cantidad de luz que reciba el punto del detector de imágenes. En forma digital cada pixel necesita 8 bits (unidades de memoria digital) para representarse. Esto se traduce en un flujo de 50 a 100 millones de bits por segundo. Si esta imagen es extraída de una cámara de TV en color la cantidad de datos sería aún mayor.

En sistemas de proceso de imágenes prácticos, este flujo de datos puede ser reducido a niveles manejables con el uso de ciertos aparatos de hardware. Estos toman una imagen de la cámara de TV, la digitalizan y la guardan en memoria, generando una copia a escala de la imagen original; si se digitaliza la imagen en modo entrelazado se produce una imagen de 256x256 pixels, consiguiendo de esta forma reducir la entrada de datos. La digitalización de una imagen con una matriz de 256x256 pixels y 64 niveles de intensidad de grises ocuparía unos 50 Kbytes de memoria. Este sería el caso de una modesta digitalización propia de ordenadores personales. Sistemas profesionales de alta resolución obtienen matrices de 512x512 o 768x512 pixels con 256 niveles de grises, como el procesador de imágenes IBAS 2000 empleado en este trabajo, siendo necesarios de 300 a 400 Kbytes por imagen. Algunos sistemas muy sofisticados, como los utilizados en naves espaciales, obtienen matrices de varios miles de pixels al cuadrado y miles de niveles de intensidad de grises.

## II. MANIPULACION DE LA IMAGEN

Cuando una imagen ha sido digitalizada y puesta en un ordenador, puede ser manipulada para mejorarla o extraer más información de ella (REY y cols 1988).

La imagen será almacenada en matrices de pixels, con un valor de intensidad para cada uno de ellos. Cada pixel usaría un byte (unidad de memoria representada por datos que contienen 8, 16 o 32 bits de información manejables en bloque por el procesador de un ordenador) que permitiría tener una escala de 256 niveles de grises. Con imágenes a color esto estaría repetido tres veces, una para cada uno de los colores principales rojo, verde y azul, lo que se conoce como sistema RGB (red-green-blue).

El primer paso en la manipulación de la imagen es la eliminación de interferencias o ruidos que pudieran haberse originado durante el proceso de recogida de imagen. Estos pueden ser eliminados localizando pixels que muestren un cambio de brillo anormal respecto a los que los rodean. El brillo es modificado a la media del brillo de los pixels contiguos.

Se puede homogeneizar la imagen corrigiendo la distorsión generada por las lentes de captación y modificándose el brillo mediante la obtención de histogramas de la intensidad de los pixels en la imagen (KIMURA y cols 1988).

El contraste de una imagen puede ser alterado también por medio del análisis de histogramas de la intensidad de pixels. Ya que el ojo humano no puede discriminar pequeñas variaciones de intensidad luminosa, es de gran utilidad la manipulación del contraste para extraer el máximo de información de una imagen, que de otra forma no sería posible. Una de las formas de esta manipulación es el pseudocoloreado. Esta técnica se puede utilizar para identificar ciertas intensidades de luz. De esta manera es posible diferenciar variaciones mínimas de intensidad de luz asignando un color diferente para

## Introducción

cada rango de intensidad establecido. Esta técnica se ha utilizado para dar color a las viejas películas en blanco y negro.

La manipulación de imágenes digitalizadas por ordenador permite que partes de estas imágenes sean extraídas, modificadas, rotadas, ampliadas, coloreadas y tratadas matemáticamente, lo que abre nuevos campos de aplicación médica, industrial y general.

### III. RECONOCIMIENTO DE IMÁGENES

El reconocimiento de imágenes es un proceso que comprende el análisis de una escena visual y la extracción de información de dicho análisis para obtener un mayor conocimiento del entorno de esa imagen.

El siguiente paso consiste en la toma de decisiones o actuaciones basadas en los datos anteriores. Este es un campo aún poco desarrollado dentro de la inteligencia artificial. Hoy por hoy, y dentro de la medicina, la toma de decisiones o actuaciones está reservada al hombre, pero quizá en un futuro no muy lejano se puedan desarrollar máquinas capaces de efectuar labores precisas basadas en el reconocimiento de imágenes, o visión artificial (CACABELLOS 1988).

No existe hoy día ningún sistema de inteligencia artificial capaz de tomar una decisión inteligente basada en el conocimiento de imágenes (PC MAGAZINE 1988).

### APLICACION PRACTICA DE LA VISION ARTIFICIAL EN LOS ESTUDIOS HISTOLOGICOS

Los sistemas actuales de visión artificial pueden ayudar al análisis de imágenes estáticas más o menos complejas. Hoy día no se dispone de analizadores de secuencias de imágenes en movimiento. El requerimiento de memoria para el análisis de secuencias sería tal que incluso superordenadores, como el Cray 2, capaces de trabajar con medio billón de instrucciones por segundo, quedarían pequeños. Se calcula que serían necesarios, para cumplir perfectamente su cometido, ordenadores capaces de utilizar 100 billones de instrucciones por segundo.

Los analizadores de imágenes estáticas, por contra, pueden funcionar en ordenadores medianos e incluso ordenadores personales corrientes. La aplicación de estos puede consistir en la ayuda de procesos repetitivos tediosos de realizar manualmente, que el ordenador realiza casi instantáneamente, como puede ser el conteo de células en una preparación histológica, o la selección de regiones de una imagen que cumplan una característica determinada, como puede ser un rango de densidad óptica, ya que en este campo son mucho más precisos que el ojo humano.

Presentamos un método de análisis de imágenes como ayuda a los estudios de morfometría gástrica sobre imágenes histológicas de muestras obtenidas mediante biopsias endoscópicas, para lo cual, previamente, exponemos las bases conceptuales, anatómicas y fisiológicas del mismo, y la importancia de su aplicación al estudio de la enfermedad ulcerosa péptica.

## MORFOMETRIA: CONCEPTOS GENERALES

---

*Concepto de morfometría*

*Aplicaciones a la histología*

*Contaje de mitosis*

*Contaje de células*

*Superficie nuclear*

*Fracciones de volumen*

*Superficie por unidad de volumen*

*Calibre*

*Grosor*

*Forma*

*Reconstrucciones tridimensionales*

*Perspectivas*

---

### MORFOMETRIA

La morfometría estudia los cambios morfológicos que ocurren en el organismo. Estos cambios pueden acontecer en sujetos afectados de una enfermedad determinada al ser comparados con un grupo control de sujetos sanos, o en diferentes estadios de una enfermedad, o en investigación como respuesta a un situación experimental dada en contraste con la situación basal u otras condiciones experimentales distintas (LOUD y ANVERSA 1984). Estos cambios morfológicos informan sobre los mecanismos del daño o la progresión de las lesiones. El diagnóstico patológico constituye su principal aplicación práctica (PESCE 1987).

La manera tradicional de acercamiento al análisis morfométrico es descriptiva. Los patólogos reconocen visualmente características estructurales que consideran diferentes de lo normal. Si la enfermedad estudiada produce cambios cualitativos, el método descriptivo es suficiente, pero si se pretende analizar cambios cuantitativos el método

será subjetivo y poco reproducible (OOMS y cols 1983). En la práctica, para el diagnóstico de una lesión han de evaluarse datos cualitativos y cuantitativos.

La morfometría es especialmente útil para evaluar cambios cuantitativos, propósito para el cual es superior a la descripción visual. Además, puede apreciar cambios cualitativos mediante reconstrucciones tridimensionales o comparando las distribuciones de los parámetros morfométricos de lesiones reconocidas visualmente.

Un punto clave de los estudios morfométricos es el análisis estadístico, resultado de su naturaleza comparativa (PESCE 1985). La interpretación morfológica basada en la morfometría está ligada a posibles fallos. Si el análisis estadístico no es correcto puede abocar a interpretaciones erróneas: puede haber información que no se reconozca, o hipertrofiarse las conclusiones sobre los hallazgos

## Introducción

obtenidos. Por esto el diseño de las investigaciones ha de ser cuidadoso y el proceso de recogida y análisis de datos ha de ser escrupulosamente escogido.

La morfometría es de gran utilidad en el estudio algunos parámetros histológicos. El método más simple y antiguo es el estudio de la densidad de las partículas, esencialmente núcleos celulares y mitosis (BACUS Y GRACE 1987). Si el corte histológico no es fino o la partícula a estudiar es demasiado grande, el número de partículas puede ser estimado erróneamente. El área a examinar debe ser representativa de la totalidad de la estructura.

## APLICACIONES DE LA MORFOMETRIA AL ESTUDIO HISTOLOGICO

### A. CONTAJE DE MITOSIS

El índice mitótico de especímenes de una estructura homogénea puede ser clasificado groseramente como bajo, moderado o alto. Si la dimensión del área de estudio es conocida puede expresarse como número de partículas por unidad de superficie. La densidad puede ser fácilmente establecida con propósitos diagnósticos contando el número de partículas en un número dado de campos microscópicos. Estas medidas han sido utilizadas a menudo en patología tumoral para comparar las densidades de mitosis de tumores benignos o malignos del mismo origen (RANCHOD y KEMPSON 1977). En el cáncer de pulmón, el índice mitótico del tumor se relaciona con el pronóstico del paciente (BAAK y cols 1982).

La frecuencia mitótica definida como

el número de células en mitosis dividida por el número total de células puede servir para evaluar el índice proliferativo de tumores en secciones de tejidos (STENKVIST y cols 1981)

### B. CONTAJE DE CELULAS

El conteo de células suele ser de menor utilidad que el punto anterior especialmente en el estudio de tumores. La densidad celular puede no estar en relación con la malignidad de un tumor determinado (VAN DER LINDEN y cols 1986). Puede ser de cierto valor en neuropatología, y tiene un valor innegable en el estudio de hiperplasias.

Los sistemas electrónicos de análisis de imágenes pueden contar núcleos celulares, medir su área y establecer relaciones con la superficie citoplásmica. Las estimaciones de volúmenes y áreas medias pueden ser calculadas matemáticamente (BACUS 1988).

### C. DIAMETRO NUCLEAR Y AREA NUCLEAR

El diámetro nuclear se considera a menudo medida del volumen nuclear. Esta ecuación se ve afectada por algunos errores: Los núcleos celulares no son totalmente redondos por lo que, la medida de su diámetro mayor no es suficiente para conocer su volumen. Si se considera a los núcleos como esferoides, desde el punto de vista geométrico, la estimación de su volumen será más exacta al medir sus diámetros mayor y medio (BHATTACHARJEE y cols 1985). Además, el corte histológico puede no coincidir con el centro

geométrico del núcleo. En consecuencia, el número y dimensiones de los núcleos es a menudo subestimado. Estos errores pueden ser parcialmente evitados por procedimientos matemáticos (NIAZI y cols 1984). Los estudios de los parámetros nucleares con la ayuda de analizadores de imágenes indirectos, como los videoplanímetros, con frecuencia subestiman las medidas, por lo que deben ser controlados mediante validación estadística de la muestra de la población estudiada y mediante repetición del proceso por el propio o diferentes observadores (BARRY y SHARKEY 1985), (PITHA 1985). Los errores de los planímetros han sido corregidos en los nuevos sistema de análisis de imagen directos (PROIA y cols 1988).

Las diferencias entre distintas variables que incluyen perímetros y áreas nucleares y celulares, y la relación núcleo-citoplasmática pueden ser estudiadas con analizadores de imágenes y evaluadas mediante el test de Wilcoxon (BOON y cols 1982).

La tendencia de los núcleos celulares a aparecer agrupados puede ser evaluada dividiendo el tamaño medio del grupo de núcleos por el área nuclear media (STENKVIST y cols 1981b).

#### D. FRACCIONES DE VOLUMEN

Cuando un componente morfológico está compuesto de varios subcomponentes, la densidad de volumen de un determinado subcomponente puede ser determinada mediante la relación entre la fracción de volumen del subcomponente y la del componente completo. Por ejemplo, la densidad de volumen de las células G de la mucosa gástrica es una estimación mejor de su concentración

que de sus simples fracciones de volumen (OVERGAARD y cols 1980). La superficie de los hepatocitos medida como área celular dividida por el número de núcleos, se correlaciona con la presión intrahepática (BLENDIS y cols 1982).

Los analizadores de imágenes pueden calcular rápidamente las fracciones de volumen. Los sistemas automáticos identifican los distintos componentes gracias a sus distintas densidades ópticas, obviando los problemas de los sistemas semiautomáticos que precisaban de delimitación manual pudiendo alterar los resultados.

#### E. SUPERFICIE POR UNIDAD DE VOLUMEN Y LONGITUD POR UNIDAD DE VOLUMEN

La comparación de estas variables morfométricas puede proporcionar datos de las relaciones espaciales de los componentes tisulares.

El área por unidad de volumen puede ser deducida a partir del número de intersecciones de la superficie problema con una rejilla de líneas de longitud conocida. Esta relación representa el grado de plegamiento de la superficie y puede ser empleada para estudiar los cambios arquitecturales de diferentes estructuras biológicas (MUELLER 1984).

La relación de la longitud y la unidad de volumen de estructuras elongadas de distribución aleatoria hace referencia al número de perfiles de estas estructuras interceptadas por el corte histológico por unidad de superficie.

El área de la membrana nuclear por unidad de volumen es una medida del

## Introducción

plegamiento, debido a la configuración irregular del núcleo.

## F. CALIBRE

El calibre de estructuras cilíndricas, como los túbulos, puede ser medido directamente en secciones histológicas y corresponde al diámetro transversal del perfil menor interceptado por las secciones. Pueden determinarse variables adicionales relacionadas con el calibre. En las arterias pueden medirse los volúmenes lumenales, de la íntima y media y la longitud de la elástica. El grado de constricción arterial puede ser estimado por el índice de la íntima, un factor deducido de las variables anteriores y que representa la medida del área de la íntima corregida por la cantidad de plegamiento de la elástica.

## G. GROSOR

El grosor de una lámina puede ser medido directamente en cortes transversales, pero estos son difíciles de obtener. En el intestino se puede considerar un corte perpendicular al plano luminal sólo si la misma glándula alcanza desde la luz a la muscularis mucosae. El grosor de la mucosa en cortes oblicuos es superior al de cortes perpendiculares. Cuando hay cortes oblicuos puede calcularse el grosor de la mucosa  $T$  a partir de la siguiente fórmula:  $T = w(1 - 1/Q^2)^{1/2}$ , donde  $w$  es el grosor de la mucosa interceptado en el corte y  $Q$  es la media de la relación axial de los perfiles glandulares (ELIAS y cols 1981).

## H. FORMA

La forma de estructuras finitas puede ser estimada comparando diferentes factores dimensionales. Este es un proceso fácil de ejecutar cuando se dispone de un analizador de imágenes programado para evaluar áreas, perímetros y perfiles automáticamente. El factor de forma ( $S_f = 4\pi \text{ área/perímetro}^2$ ) varía entre 0 y 1 correspondiendo el 1 a las estructuras perfectamente redondas (EPSTEIN y cols 1984). Su estimación puede ser útil para estudiar el estado de los capilares.

## I. RECONSTRUCCIONES TRIDIMENSIONALES

Los anteriores datos morfométricos ofrecen una información bidimensional de la estructura estudiada, pudiendo sólo evaluar indirectamente estructuras espaciales. Las reconstrucciones tridimensionales reproducen directamente la arquitectura de las estructuras (UPHOLD y cols 1987).

El método de efectuar una reconstrucción tridimensional consiste en archivar y comparar perfiles de las estructuras en cortes histológicos seriados. Estos métodos han permitido conocer que los adenomas de la poliposis rectocólica familiar se originan en la porción media de la mucosa y desde allí se extiende a la lámina propia y migran a la superficie luminal (NAKAMURA y KINO 1984), o que los nódulos de la cirrosis están interconectados y forman un sistema continuo, estando rodeados y comprimidos por los vasos (TAKAHASHI 1978).

## J. PERSPECTIVAS

La recogida de datos morfológicos a través de la morfometría es útil en la definición de estructuras biológicas anormales. Los resultados son más objetivos que los obtenidos de la simple descripción histológica.

La morfometría sirve para dos propósitos principales:

- 1) Identificación y diferenciación de las estructuras anormales, como método de ayuda al diagnóstico histológico.

- 2) Proporcionar información de la patogénesis e historia natural de una enfermedad, especialmente cuando se comparan valores de diferentes variables.

Uno de los objetivos de la morfometría es la recolección de la información necesaria para desarrollar cartas de flujo para el diagnóstico automático de especímenes histológicos. Este sin embargo es difícil de conseguir debido a la gran cantidad de errores de estimación que deben ser evitados en el análisis de un espécimen, como la orientación del tejido, grosor del corte e irregularidades de las tinciones.

# MORFOMETRIA GASTRICA

## BASES ANATOMICAS

---

*Regiones y terminología*  
*Irrigación arterial*  
*Vasos linfáticos*  
*Inervación*

*Histología*  
*Datos macroscópicos*  
*Microscopía óptica*  
*Ultraestructura*

---

### REGIONES Y TERMINOLOGIA

El estómago puede dividirse en varias regiones anatómicas distintas. Estas regiones reciben diversas denominaciones que varían de unos países a otros, e incluso entre diferentes especialistas o escuelas dentro de una especialidad concreta. Con el fin de usar una terminología lo más universal posible, en el presente trabajo utilizamos la recomendada por el Comité de Terminología de la Sociedad Mundial de Endoscopia Digestiva (MARATKA 1986), por ser ésta la técnica utilizada para la exploración del estómago y toma de biopsia, en nuestro trabajo.

El estómago se extiende desde el cardias hasta el píloro. El cardias es la zona de transición de la estructura tubular del esófago a la sacular del estómago. El fórnix es la zona del estómago situada por encima del cardias. Radiológicamente es visible a repleción con papilla de bario con el sujeto explorado en posición de decúbito supino. En bipedestación aparece ocupado por aire. Endoscópicamente ocupa el área situada por encima de la línea trazada a través del cardias visualizado en retroversión.

El cuerpo gástrico es el resto de la parte superior del estómago limitada

distalmente por una línea trazada desde la incisura angularis hasta donde la mucosa con pliegues se transforma habitualmente en plana. La incisura angularis corresponde radiológicamente a la transición entre la curvatura menor vertical y horizontal, y endoscópicamente, al espolón prominente a nivel de la pequeña curvatura que separa el cuerpo del antro.

El antro es la porción distal del estómago por debajo de la incisura angularis, generalmente cubierta de mucosa plana. Radiológicamente adopta una disposición más o menos horizontal en contraposición al cuerpo que es vertical. La pequeña curvatura se sitúa a la derecha del perfil gástrico en bipedestación y, endoscópicamente ocupa la parte superior del estómago en la posición de decúbito lateral izquierdo. La gran curvatura ocupa el extremo izquierdo del perfil del estómago visto radiológicamente en bipedestación. A la endoscopia, ocupa el área inferior del estómago que contiene el lago gástrico en su parte proximal. La pared anterior es el área más próxima a la pared abdominal, y la pared posterior es el área más dorsal del estómago.

IRRIGACION ARTERIAL

El estómago recibe aporte de sangre arterial por ramas procedentes del tronco celiaco. La arteria gástrica izquierda irriga la región cardial. La arteria hepática da dos ramas que se dirigen al estómago: la arteria gástrica derecha continuación de la arteria pilórica, que irriga la curvatura menor, y la arteria gastroepiploica derecha, continuación de la gastroduodenal, que irriga la curvatura mayor. La arteria esplénica también ofrece dos ramas para el aporte de sangre al estómago: la arteria gastroepiploica izquierda que, anastomosándose con la gastroepiploica derecha irriga la curvatura mayor, y los vasos cortos que se dirigen a la región del fórnix gástrico.

Los vasos arteriales que alcanzan el estómago tienen paredes musculares, íntima y adventicia. Penetran en la serosa, se ramifican y continúan por debajo de ella. Sus ramas penetran en la pared muscular hasta la submucosa, donde forman un extenso plexo capilar. Esta rica red vascular existe en todo el estómago a excepción de la curvatura menor (DUNN y EISEMBERG 1987).

Las arterias mucosas derivan de los plexos submucosos, y son arterias terminales que irrigan una área de mucosa ampliamente independiente de las arterias mucosas adyacentes.

Se ha demostrado la existencia en la mucosa gástrica de comunicaciones arteriovenosas mediante el uso de microesferas (VARGHAUD y cols 1984). Esto, de ser cierto, podría implicar el que las partes superficiales de la mucosa fueran perfundidas con sangre de bajo hematocrito, al abrirse en situaciones patológicas estos shunts, cuya importancia en la oxigenación de la mucosa gástrica es obvia.

VASOS LINFATICOS

Los capilares linfáticos están presentes en la lámina propia y se extienden hacia abajo, entre las glándulas mucosas, formando un plexo inmediatamente superficial a la muscularis mucosae. Desde aquí los vasos eferentes penetran el músculo y comunican con canales linfáticos más anchos que recorren la submucosa. Esta disposición implica el que un cáncer gástrico pueda tener metástasis linfáticas incluso cuando sólo invada la lámina propia (OWEN 1986).

Los troncos linfáticos del estómago siguen, generalmente, a las principales arterias y venas.

Se pueden identificar cuatro áreas de drenaje, cada una con su propio grupo de ganglios. El área más extensa comprende la parte distal del esófago y la curvatura menor hasta la incisura angularis, que drena siguiendo a la arteria gástrica izquierda, en los ganglios gástricos izquierdos.

La región pilórica y la porción antral de la curvatura menor drenan a los ganglios hepáticos derechos y hepáticos, acompañando a la arteria pilórica.

La porción proximal de la curvatura mayor drena a los ganglios gastroepiploicos izquierdos que se vacían en los ganglios del hilio esplénico.

La porción distal de la curvatura mayor drena a los ganglios gastroepiploicos derechos y a los ganglios pilóricos situados en la cabeza del páncreas.

A partir de estos grupos de ganglios se forman vasos eferentes que se dirigen a los ganglios celiacos, que a su vez drenan en el conducto torácico.

## Introducción

### INERVACION

El estómago recibe inervación del sistema nervioso autonómico. El fibras simpáticas destinadas al estómago recorren los nervios espláncnicos desde sus raíces medulares, y se unen a los plexos celiacos. Las fibras postganglionares acompañan a las arterias gástricas y gastroepiploicas, e inervan el estómago mediante plexos nerviosos intramurales. Los ganglios y plexos celiacos contienen muchas de las fibras sensitivas del estómago, por lo que pueden, en caso de intensos dolores gástricos tumorales, ser resecaos o anulados.

El parasimpático alcanza el estómago por medio de los nervios vagos. El vago anterior da un rama hepática y ramas gástricas que a su vez se dividen en ramificaciones para el fórnix y cuerpo gástricos por un lado y para el antro por otro (nervio anterior de Latarjet). El vago posterior da asimismo ramas para fórnix y cuerpo, y para antro, junto a otra rama principal celiaca, encargada de la inervación intestinal.

### HISTOLOGIA GASTRICA: ARQUITECTURA

La pared gástrica tiene 4 capas: mucosa, submucosa, muscular propia y serosa.

Las tres últimas son similares a las de la pared intestinal a cualquier nivel del tracto digestivo, por lo que sólo haremos referencia a los datos de la mucosa.

Histológicamente, la mucosa del estómago puede ser dividida en zonas que corresponden aproximadamente con las regiones anatómicas descritas. La región cardial, circundante al cardias, posee glándulas secretoras de moco. La región antropilórica, también mucosecretora, es de forma triangular, extendiéndose más lejos por la pequeña curvatura que por la mayor.

La mucosa del cuerpo y fórnix gástricos está encargada de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, y su transición con la mucosa antral es progresiva, no limitándose a la incisura angular.

Macroscópicamente se observan en la mucosa gástrica depresiones y elevaciones alargadas denominadas pliegues gástricos, que son más prominentes en el fórnix y cuerpo gástricos, sobre todo a nivel de la curvatura mayor. La distensión gástrica produce aplanaamiento de los pliegues con lo que puede aumentar el volumen interno del estómago en 4 o 5 veces. Estos suponen un aumento de la superficie de secreción muy superior que si la superficie mucosa fuera plana. Con la ayuda de una lupa de pocos aumentos se pueden observar otras pequeñas elevaciones y depresiones denominadas areae gastricae, cuyo tamaño varía entre 1 y 5 mm.

La observación de la mucosa gástrica humana "in vivo" es un método rutinario por técnicas endoscópicas. Estas permiten la obtención de biopsias para el estudio microscópico de la mucosa con gran facilidad. El uso de forceps adecuados permite la obtención de especímenes de todo el espesor de la mucosa que alcanzan la muscularis mucosae.

HISTOLOGIA GÁSTRICA:  
MICROSCOPIA ÓPTICA

EPITELIO DE SUPERFICIE:

La mucosa del estómago está cubierta por un epitelio columnar secretor de moco. Microscópicamente se observan invaginaciones de la superficie epitelial en la mucosa gástrica denominadas criptas. En estas criptas desembocan las glándulas gástricas que nacen justo por encima de la muscularis mucosae, y que son de distintos tipos en diferentes regiones gástricas.

El epitelio recubre la lámina propia de las criptas gástricas y es similar en todas las regiones del estómago. Las células epiteliales presentan un núcleo situado en posición basal, de aspecto regular con cromatina homogénea y un nucleolo poco marcado. Su citoplasma es superficial y está lleno casi en su totalidad por moco, contenido en vacuolas íntimamente unidas.

La mayor parte de las células epiteliales gástricas producen mucinas neutras, que pueden ser puestas en evidencia con la tinción de PAS (ácido periódico de Schiff).

A nivel de las glándulas cardiales y de los cuellos de las glándulas del cuerpo se encuentran una pequeña cantidad de células secretoras de mucinas ácidas (sulfomucinas o sialomucinas), como se puede demostrar con tinción de azul Alcian.

Este perfil histoquímico de la mucosa gástrica normal puede modificarse en algunas situaciones patológicas, como es el caso de la metaplasia intestinal (BOGOMOLETZ y cols 1984).

MUCOSA DEL FORNIX Y CUERPO GÁSTRICOS

Posee unas criptas recubiertas por epitelio de superficie, poco profundas, ocupando sólo la cuarta parte del espesor de la mucosa. Por debajo de éstas aparecen glándulas rectas de un diámetro aproximado de 30  $\mu$ . La luz glandular tiene un diámetro de 1-3  $\mu$ .

Las glándulas pueden dividirse en tres porciones.

- A. CUELLO: Es la parte inmediatamente más baja a las criptas. La glándula en esta zona contiene células parietales entre las que se mezclan algunas células principales, y un tercer tipo celular: las células mucosas del cuello. Estas últimas son reconocibles con tinción de PAS. Son células indiferenciadas que actúan como células madre, estando encargadas de la proliferación y regeneración de la mucosa. Pueden emigrar hacia arriba y renovar el epitelio de superficie, y hacia abajo para formar células parietales, principales y neuroendocrinas.
- B. ISTMO: Contiene, sobre todo, células parietales. Estas células son triangulares, con la base apoyada sobre la membrana basal, núcleo central con cromatina de distribución difusa, y citoplasma claro que se tiñe de rosa con hematoxilina-eosina. No es difícil diferenciarlas de los otros tipos celulares, si bien existen tinciones específicas, como es la de Maxwell o la de Marks-Drysdale, para este fin.

## Introducción

C. BASE: La parte basal contiene células principales. Estas células contienen un núcleo basal y su citoplasma se tiñe de azulgrisáceo con hematoxilina-eosina. La glándula en esta zona adopta una disposición espiroidea.

## MUCOSAS CARDIAL Y ANTRAL

Las criptas están más desarrolladas y ocupan aproximadamente la mitad del espesor de la mucosa. Las glándulas subyacentes son espirales y ramificadas, secretando moco exclusivamente. Las células glandulares secretoras de moco tienen bordes bien definidos, núcleo basal y citoplasma abombado por su contenido mucoso, siendo poco diferentes de las células epiteliales. A nivel antral, y mezcladas con las células mucosas glandulares aparecen células endocrinas, principalmente las células G productoras de gastrina, que pueden ser puestas de manifiesto por métodos inmunohistoquímicos.

## POBLACIONES CELULARES ENDOCRINAS

Las células endocrinas se sitúan en la porción basal de las glándulas gástricas. La secreción hormonal está presente en gránulos que se localizan entre el núcleo y la membrana basal, ya que descargan su contenido a la porción basal, para que de allí pase al torrente circulatorio en vez de hacia la luz de la glándula.

En la mucosa del fórnix y cuerpo gástricos se pueden identificar células

ECL (enterocromafin-like) secretoras de histamina, células EC (enterocromafines) también secretoras de histamina y otras células X, cuya secreción es poco conocida.

En la mucosa antral se localizan las células G secretoras de gastrina, que suponen el 50% de las células endocrinas gástricas. También son identificables células EC secretoras de serotonina, que suponen el 30% de las células endocrinas, y células D, secretoras de somatostatina, que son un 15% de la población endocrina. La diferenciación entre los distintos tipos celulares requiere el empleo de técnicas de inmunohistoquímica con anticuerpos monoespecíficos frente a una secreción hormonal dada.

## LAMINA PROPIA

Está formada por una fina red de reticulina con algunas fibras colágenas y elásticas que se condensan debajo de la membrana basal. La lámina propia es más abundante en la porción superficial de la mucosa, entre las criptas gástricas. El componente celular está constituido por fibroblastos, histiocitos, células plasmáticas y linfocitos tipo B secretores de IgA, y algunos polinucleares.

En la lámina propia se pueden encontrar otras estructuras como capilares, arteriolas, linfáticos, fibras nerviosas no mielinizadas y folículos linfoides, pudiendo éstos ocupar la lámina propia y extenderse a través de la muscularis propia hasta la submucosa superficial, sobre todo en la mucosa antral.

HISTOLOGIA GASTRICA:  
ULTRAESTRUCTURA

EPITELIO DE SUPERFICIE

Las células mucosas superficiales son observables en microscopía electrónica de barrido una vez retirada la cubierta de gel de moco que las cubre (FALLAH y cols 1976). Ofrecen un aspecto en empedrado formado por células más o menos hexagonales, alargadas midiendo entre 20 y 40  $\mu$  de diámetro mayor, con sus ápices protruyendo un poco hacia la luz gástrica, estando estrechamente unidas por los bordes a sus vecinas. A intervalos regulares muestran hundimientos que forman las criptas gástricas en las que drenan las glándulas gástricas. Su estructura ha cambiado poco desde la era paleozoica, hace más de 200 millones de años, hecho que se basa en el parecido que ofrecen con las de los mamíferos y peces actuales. El que hayan sido conservadas durante la evolución se debe a que cumplen perfectamente su cometido y funciones.

Con microscopía electrónica de transmisión se observa cómo la membrana apical de las células se fusiona con la de las colindantes formando las habituales uniones íntimas, que se encuentran en la mayoría de las células epiteliales. Estas uniones íntimas son particularmente impermeables a los pequeños iones, evitando la retrodifusión de los hidrogeniones a los intersticios de la mucosa. La parte apical o luminal de su citoplasma contiene abundantes gránulos de moco de unos 500 nm de diámetro, envueltos por membrana. Dentro de estos gránulos se observan acúmulos electrodensos distintos al moco, cuya significación es incierta (YEOMANS 1985). Muestran un retículo endoplásmico rugoso prominente y abundantes

mitocondrias. Poseen anhidrasa carbónica lo que indica que son responsables, al menos en parte de la secreción de bicarbonato de la mucosa gástrica. Su núcleo es basal y redondeado, y por debajo de él a veces se observan acúmulos de glucógeno formando gotitas parecidas a las de grasa

CELULAS MUCOSAS DEL CUELLO Y ANTRALES

Las células mucosas del cuello son relativamente escasas y se sitúan entre las células parietales en el cuello de las glándulas del cuerpo gástrico, justo por debajo de las criptas. Tienden a adoptar una forma irregular al estar comprimidas por las células vecinas. Contienen gránulos secretorios de moco en la porción supranuclear del citoplasma. En su citoplasma se observan numerosos ribosomas libres y sólo unos pocos forman parte del retículo endoplásmico rugoso. El aparato de Golgi está bien desarrollado. Poseen pocas mitocondrias que a veces contienen glóbulos densos rodeados por membrana. Durante la estimulación sufren pocos cambios. Adosados al microambiente de estas células se encuentran, en ocasiones, bacterias del tipo de los espirilos (*Campylobacter pylori*). Las células mucosas del cuello representan un tipo inmaduro de células que puede evolucionar a cualquiera de los tipos celulares de la mucosa gástrica, cumpliendo la función de células madre.

Las células mucosas antrales se agrupan en glándulas espiroideas de la porción basal de la mucosa antral, lugar en el que son el tipo celular más abundante. La diferencia morfológica entre ambos tipos de células es escasa (KRAUSE y cols 1977). Los núcleos se

## Introducción

sitúan en la base de la célula y suelen presentar una forma algo aplanada. La superficie apical presenta unas vellosidades cortas de aspecto afelpado, debido a una capa de finos filamentos que salen de su membrana limitante. Las superficies laterales de las células adyacentes están fijadas entre sí por pequeños desmosomas y adoptan una forma interdigitada sobre todo hacia la base de la célula. La región apical contiene numerosos gránulos de moco. Estos gránulos son menos densos, más esféricos y de mayor tamaño que los de las células epiteliales, pudiendo encontrarse también en la porción infranuclear. El aparato de Golgi, situado en la porción supranuclear es bastante voluminoso, y las mitocondrias son abundantes.

## CELULAS PARIETALES

Las células parietales, también denominadas células oxínticas, se encuentran sobre todo en las mucosas de fórnix y cuerpo gástricos, a nivel del istmo y cuello de las glándulas. Su forma es triangular, con una estrecha porción apical en contacto con la luz glandular (OWEN 1986). Son las células de mayor tamaño de la mucosa gástrica y su volumen se ha calculado en alrededor de  $5.500 \mu\text{m}^3$ . El tamaño y estado funcional varían según su localización. Las células situadas en la parte superior de la glándula son mayores y tienen una composición enzimática diferente de las células localizadas en la porción inferior glandular. Estas células secretan ácido clorhídrico y tienen la capacidad de concentrar hidrogeniones cerca de 3 millones de veces. Esta cualidad es única dentro de los epitelios y requiere una morfología especial (BLOM 1985).

Contienen una gran cantidad de mitocondrias con diámetro aproximado de  $0.5\mu$ , que ocupan entre el 22 y el 47% del volumen citoplasmático, responsables de la acidofilia apreciable a microscopía óptica, lisosomas densos, y un sistema canalicular muy desarrollado, que mide  $1\mu$  de ancho por  $15\mu$  de largo y cuya morfología varía según el estado funcional de la célula (FORTE y cols 1981). La membrana plasmática apical se continúa con el sistema canalicular, invaginándose para revestir a las microvellosidades y a las tubulovesículas. Las tubulovesículas, propias de los estados de reposo, se funden con la membrana apical tras la estimulación para aumentar la superficie de ésta encargada de los procesos de secreción ácida (HELANDER e HIRSCHOWITZ 1974).

Atendiendo a su morfología, las células parietales pueden clasificarse en tres tipos (ÄÄRIMAA y cols 1984), (MORENO y cols 1987):

### A. ESTIMULADAS:

1. Distribución uniforme de la cromatina nuclear.
2. Sistema canalicular dilatado, con microvellosidades bien desarrolladas.
3. Mitocondrias teñidas de oscuro agrupadas perinuclearmente y periféricamente en el citoplasma.
4. Escasas tubulovesículas.

### B. EN REPOSO:

1. Distribución uniforme de la cromatina nuclear.
2. Sistema canalicular escaso con pocas microvellosidades en el citoplasma.

3. Mitochondrias poco densas distribuidas de manera irregular por el citoplasma.
4. Abundantes tubulovesículas en el citoplasma.

#### C. DEGENERADAS:

1. Acúmulos groseros de la cromatina nuclear.
2. Vacuolas citoplasmáticas.
3. Lesión mitocondrial con desestructuración de las criptas y formación de figuras mielínicas.

Las características morfométricas ultraestructurales de las células parietales pueden ser estudiadas con la ayuda de sistemas de análisis de imagen (MORENO y cols 1987).

#### CELULAS PRINCIPALES

También llamadas células zimógenas, están encargadas de la secreción de pepsinógeno, proenzima que se activa a pepsina, potente enzima proteolítica, en presencia de ácido. Ocupan la mitad inferior de las glándulas de las mucosas del fórnix y cuerpo gástrico, siendo muy abundantes en la base de las glándulas. En la glándula adoptan un aspecto de sector de círculo, con una amplia superficie basal y una pequeña superficie apical que apunta a la luz glandular. El núcleo está situado en la porción basal y el citoplasma supranuclear ocupado por numerosos gránulos de baja densidad electrónica que contienen el pepsinógeno.

Muestran un retículo endoplásmico rugoso muy desarrollado, siendo los abundantes ribosomas los responsables de la basofilia apreciable a microscopía

óptica. En la parte basal de la célula, el citoplasma contiene abundantes cisternas de retículo endoplásmico rugoso y mitochondrias. El aparato de Golgi se sitúa entre el núcleo y la superficie apical. Su aspecto ultraestructural es semejante al de las células acinares del páncreas, ya que ambas desempeñan funciones similares (HELANDER 1981).

Tras la estimulación aumenta la basofilia observada a microscopía óptica por aumento de la cantidad de RNA citoplasmático y las membranas del retículo endoplásmico se hacen más rugosas. Aumenta el tamaño del aparato de Golgi. El tamaño de los gránulos de pepsinógeno disminuye de  $1\mu$  a  $0.6\mu$ . Aumenta el número de mitochondrias, y el núcleo se modifica muy ligeramente (HELANDER 1968).

#### CELULAS ENDOCRINAS

Desde el descubrimiento de la secretina en 1902, se ha demostrado la existencia de más de 25 péptidos reguladores en el tracto gastrointestinal, localizados en las células endocrinas y los nervios autonómicos (BLOOM 1987). Las diferentes células endocrinas se reconocen por la presencia, en la parte basal de su citoplasma, de gránulos secretorios electrodensos que varían en su forma, tamaño y membrana limitante y por contener un complejo de Golgi supranuclear.

En las mucosas pilórica y duodenal muchas de estas células alcanzan la luz por medio de una estrecha área especializada que contiene microvilli y un centriolo. Se cree que este área actúa como receptor de superficie frente al contenido luminal.

## Introducción

En las mucosas del fórnix cuerpo gástrico no existe este contacto luminal (SOLCIA y cols 1982).

Los gránulos secretorios se liberan hacia la superficie basal o a lo largo de la parte inferior de la superficie lateral, mediante exocitosis, no habiéndose observado nunca la liberación de gránulos hacia la superficie luminal.

Los primeros intentos para clasificar las células endocrinas gastrointestinal se basaron en hallazgos ultraestructurales, como la forma, tamaño, densidad y reactividad de los gránulos. Estudios inmunohistoquímicos y radioinmunoensayos de extractos tisulares ayudaron en la identificación funcional de algunas de estas células. Más recientemente, se han usado técnicas de sección semifina/-ultrafina para la caracterización simultánea del contenido hormonal y el patrón ultraestructural de la misma célula.

En la actualidad se emplean técnicas de citoquímica ultraestructural e inmunocitoquímica. La introducción de anticuerpos marcados con inmunoperoxidasa para las técnicas de inmunocitoquímica y la comprobación de que el producto final de la reacción puede hacerse electrodensito mediante tetróxido de osmio ha desarrollado métodos de inmunocitoquímica electrónica. Los más populares son el método peroxidasas antiperoxidasa (PAP) y una variedad de procedimientos de marcaje con oro, como la proteína A-oro, inmunoglobulina marcada con oro y el método de antígeno directamente marcado o GLAD (gold labelling antigen detection method) (POLAK y cols 1982).

Estos métodos inmunocitoquímicos han sido de gran importancia para confirmar que distintos tipos de células endocrinas eran responsables de la producción de péptidos particulares (SOLCIA y cols 1981).

## TIPOS CELULARES:

### I. Células productoras de gastrina:

Las células G antrales producen la mayor parte de la gastrina antral y circulante.

Poseen 2 clases de gránulos secretorios (VARNDELL y cols 1983):

- A. Gránulos electrón densos, de pequeño tamaño, inferior a 160 nm, que acumulan progastrina (G34) y pequeña cantidad de gastrina (G17).
- B. Gránulos electrón lucentes, de mayor tamaño, superior a 240 nm., que almacenan G17 y pequeñas cantidades de G14.

La predominancia de una determinada forma molecular de gastrina determina la estructura de los gránulos secretorios. Estos dos tipos de gránulos representan diferentes estadios en la maduración granular que evoluciona desde el gránulo denso al claro.

Existen otras células productoras de gastrina, las células IG, localizadas en el intestino, que almacenan sobre todo la forma grande de gastrina (G34) en pequeños gránulos electrón-densos (POLAK y cols 1982).

### II. Células productoras de somatostatina:

Son las células D que se localizan en las mucosas oxíntica y antral del estómago, intestino y páncreas. Estas células presentan uniones estrechas con las células de vecindad, en especial con las células G mediante prolongaciones citoplasmáticas.

III. Células productoras de serotonina (5-Hidroxi-Triptamina):

Son las células EC (enterocromafines), denominadas así por dar positividad con la reacción argentafín de Masson. Se distribuyen por estómago e intestino. Sus gránulos son pequeños, irregulares y electrodenso.

IV. Otras células:

En la mucosa gástrica se han descrito otras células endocrinas.

A continuación recogemos su denominación y su producto de secreción:

P: Péptidos desconocidos.

D<sup>1</sup>: Motilina (células Mo) y gastrina (células IG).

A: Glucagón.

X: Desconocido

ECL: Desconocido (histamina).

TG: C-terminal de la gastrina/CCK.

La disponibilidad de anticuerpos monoclonales específicos permite el estudio de estas poblaciones endocrinas, si bien aparecen con frecuencia reactividades cruzadas. Las muestras de biopsia endoscópica de la mucosa antral son buenos especímenes para la cuantificación de las células G, requiriendo una correcta orientación de la muestra (McINTYRE y PIRIS 1980).

Los estudios con microscopía electrónica mediante métodos estereológicos junto con experimentos farmacológicos permitirán conocer mejor la función y relaciones de las distintas poblaciones celulares gástricas en la salud y la enfermedad (OBERHOLZER y cols 1984).

## MORFOMETRIA GASTRICA BASES FISIOLÓGICAS

---

*Secreción ácida gástrica*  
*Receptores celulares*  
*Mensajeros intracelulares*  
*Excreción de ácido*

*Secreción de pepsinógeno*  
*Secreción de moco y bicarbonato*  
*Liberación de gastrina*

---

### SECRECIÓN ACIDA GÁSTRICA

La función principal del estómago es la preparación de los alimentos ingeridos para las fases siguientes de la digestión. Sirve de reservorio en el que se mezclan los alimentos con la secreción gástrica formando el quimo, que será evacuado progresivamente al intestino. La secreción gástrica está formada básicamente por ácido clorhídrico, pepsina, electrolitos y un factor intrínseco, componente glucoproteico imprescindible para la absorción ileal de vitamina B<sub>12</sub>.

El ácido clorhídrico está encargado de matar a las presas ingeridas, esterilizar los alimentos de microorganismos potencialmente patógenos, proporcionar un medio adecuado para la actuación de la pepsina, enzima encargado de la proteólisis a este nivel del tubo digestivo, y otros procesos de menor relevancia. Además de tan beneficiosos efectos, puede, junto con la pepsina, atacar la propia pared gástrica y producir una úlcera. Su papel patogénico es de tal importancia que ya en 1925 SCHWARZ afirmó " No ácido, No úlcera", lo cual está plenamente vigente.

El ácido clorhídrico es producido por las células parietales situadas en las glándulas del fórnix y cuerpo gástricos. El conocimiento de los mecanismos reguladores de la producción de ácido por las células parietales es de gran importancia para establecer una acción terapéutica acertada en los casos de úlcera péptica.

Existen tres vías de producción de sustancias mensajeras reguladoras de la secreción de ácido por las células parietales gástricas (LARSSON 1980):

- A. NEUROCRINA: Transmisores liberados por los nervios postgangliónicos de la pared gástrica.
- B. ENDOCRINA: Sustancias hormonales liberadas al torrente sanguíneo que actúan sobre el estómago a distancia del lugar de producción.
- C. PARACRINA: Transmisores liberados de lugares de almacenamiento local que se mueven a

través e espacios intercelulares hasta la célula diana.

Poco a poco se han ido perfeccionando los métodos de estudio de la secreción ácida por las células parietales.

A principio de la presente década se obtuvieron cultivos de células parietales aisladas mediante métodos enzimáticos de separación celular que proporcionaron un modelo fiable para estudios fisiológicos (SOLL 1981). La posibilidad de alteración de la membrana celular de las células parietales, y por tanto de sus receptores, durante el proceso de digestión enzimática, aconsejó la búsqueda de métodos de aislamiento de glándulas del cuerpo gástrico completas, siendo los estómagos de conejo los más utilizados (PARADISO y cols 1986).

En los modelos que utilizan cultivos de células parietales aisladas no es posible cuantificar la producción de ácido por la membrana apical ya que las células pierden su polaridad y el ácido es neutralizado por el bicarbonato segregado por la membrana basal. Por esto se utilizan técnicas indirectas, como la acumulación intracelular de una base débil (aminopirina) o el consumo de oxígeno o glucosa por la célula (SOLL 1980).

Gracias a éstos, se pudo comprobar que la célula parietal muestra diferentes características morfológicas ultraestructurales según esté en reposo o en actividad. En la célula en reposo se aprecian abundantes tubulovesículas en el citoplasma. Con la estimulación, estas vesículas se unen formando amplios canales secretorios que, en la mucosa intacta, drenan el ácido hacia la luz glandular. En las células aisladas también se forman uniones de las vesículas dando lugar a compartimientos ácidos. La aminopirina se acumula en estos compartimientos ácidos por pH partición; al ser

una base débil, toma un hidrogenión a bajo pH e, ionizándose, es encerrada por las membranas plasmáticas circundantes. De esta manera el estudio de la relación entre la cantidad de aminopirina marcada en los canalículos y la presente en el medio libre es indicativa de la acumulación de  $H^+$  en los canalículos (FORTE y cols 1983).

Los modelos que utilizan glándulas aisladas analizan asimismo la acumulación de aminopirina o naranja de acridina en los canalículos y han confirmado los hallazgos previos sobre células parietales aisladas.

Ambos métodos han permitido reconocer al menos tres fases en la secreción de ácido por las células parietales. La primera, ligada a los receptores de membrana; la segunda, dependiente de la producción de AMPcíclico a partir de ATP por medio de la enzima adenil ciclasa, o asociada con los flujos del calcio; la tercera, a nivel del polo excretor por medio de una bomba de protones relacionada con la enzima  $H^+/K^+$  ATPasa.

#### RECEPTORES CELULARES

Se ha comprobado la existencia de receptores de membrana específicos para la histamina, acetil-colina y gastrina, en las células parietales (SOLL 1981). Los receptores de la histamina se denominan  $H_2$ , para diferenciarlos de los responsables de las manifestaciones generales de esta sustancia ( $H_1$ ). Muy recientemente se han descubierto una nueva clase de receptores para la histamina, los  $H_3$ , presentes en el cerebro y sistema nervioso autónomo, implicados en el control de la síntesis y liberación de histamina en el animal

## Introducción

vivo (ISHIKAWA y SPERELAKIS 1987), mediando en el control de la microcirculación por inhibición de la liberación de noradrenalina en las terminaciones simpáticas. Se ha comprobado que la  $\alpha$ metilhistamina es un agonista de estos receptores, y la tioperamida un antagonista (ARRANC y cols 1987).

Los receptores para la acetil-colina o receptores colinérgicos son de tipo muscarínico, M<sub>1</sub>. Los receptores para la gastrina son denominados gastrínicos.

Se ha podido demostrar que la atropina, pirenzepina y telenzepina bloquea los receptores colinérgicos (LONDONG 1986). Cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina bloquean los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (SEWING y HANNEMANN 1986), (REEVES y STABLES 1987). La proglumida, un derivado del ácido glutarámico bloquea los receptores gastrínicos.

La respuesta al estímulo o bloqueo de cada uno de los receptores no es totalmente independiente. Por ejemplo, la respuesta a una combinación de estimulantes diferentes es mayor que las respuestas individuales, y mayor que la respuesta máxima de cualquiera de los estimulantes solo, propiedad que se denomina "amplificación". Se ha comprobado que existe amplificación entre histamina y gastrina, histamina y acetil-colina y gastrina y acetil-colina (SOLL 1986).

Los bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina y los agentes antimuscarínicos muestran una aparente inespecificidad "in vivo", si bien son respectivamente específicos frente a sus receptores en la célula parietal aislada. Estas respuestas inhiben la respuesta secretora inducida por la histamina y la estimulación colinérgica pero, además, inhiben la respuesta a la gastrina, la comida y la estimulación vagal. La atropina, por su

parte, suprime la secreción ácida en respuesta a la hipoglucemia, gastrina e histamina (PENDLETON y cols 1987).

Estos datos demuestran una "interdependencia" entre receptores. Los inhibidores de la gastrina no modifican la respuesta histaminérgica ni colinérgica, sugiriendo una actuación diferente.

Para algunos autores (LORENZ y cols 1983), la estimulación de la acetil-colina y la gastrina estaría mediada por la liberación de histamina de los mastocitos de la mucosa fúndica, desempeñando la histamina, por tanto, el papel central de la estimulación de la secreción ácida.

La histamina liberada por los mastocitos es catabolizada por procesos de N-metilación que implican una inicial transmetilación por medio de la histamina N-metiltransferasa, seguida de oxidación (diamina-oxidasa) y reducción (aldehído-deshidrogenasa) para abocar a la producción de ácido 1-metilimidazol-4-acético. (LORENZ y cols 1970)

El papel fisiológico de la enzima histamina N-metiltransferasa es aún desconocido, pero se ha sugerido que los productos de estas reacciones de metilación podrían estar implicados en la patogénesis de las enfermedades mentales (REYNOLDS y cols 1987) y que, en base a la distribución de la enzima y la relativa ausencia de especificidad de sustrato, pueda jugar un papel en la detoxificación de las aminas xenobióticas (BORCHARDT 1980). BARTH y LORENZ (1978), señalaron la existencia de otros sustratos para la enzima, como son la 5-metilhistamina, N<sup>α</sup>-etilhistamina, 4-[(2-aminoetilmercapto)metil]imidazol, 4-[(2-aminoetilmercapto)metil]-5-metilimidazol, presentes en la mucosa gástrica. El mismo grupo de autores (BARTH y cols 1977) encontró una disminución significativa de la actividad de la enzima en la mucosa

gástrica de pacientes ulcerosos duodenales, al compararla con sujetos control sanos. La actividad de la enzima aumentaba tras la realización de una vagotomía selectiva con piloroplastia frente a los niveles prequirúrgicos.

### MENSAJEROS INTRACELULARES

La unión de una hormona, o su agonista, con un receptor membranario pone en marcha una señal que, con posterioridad, es ampliada por un segundo mensajero intracelular capaz de transmitir la señal recibida sobre la membrana plasmática estimulando una función celular específica (MAUGER y CLARET 1986).

Un cierto número de hormonas, como el glucagón, VIP, adrenalina o histamina, activan una enzima de membrana, la adenil-ciclase, que aumenta el contenido intracelular de AMPcíclico por degradación del ATP (FORTE y LEE 1977).

Otras hormonas, sin embargo, actúan sobre las células independientemente del aumento del contenido intracelular de AMP-c, provocando variaciones en los flujos intracelulares de  $Ca^{2+}$  (MUALLEN y SACHS 1984).

La estimulación de la célula parietal por la histamina está mediada por un aumento en la formación de AMPcíclico, mientras que la acetil-colina y la gastrina actúan por mecanismos calcio-dependientes.

Las membranas celulares están constituidas por una doble capa de fosfolípidos con un core proteico central. Los fosfolípidos juegan un importante papel en el mantenimiento de la estructura y

funcionamiento de la membrana. Dentro de estas funciones se encuentran el acoplamiento de los receptores  $\beta$ adrenergicos y la adenilatociclase, la actividad microsomal  $Na^+/K^+$  ATPasa en el cerebro, secreción de histamina por los mastocitos y la activación de la adenilato ciclase. La metilación de los fosfolípidos puede ser un mecanismo general para la transmisión de señales a través de las membranas biológicas (STRAMENTOLINI 1987). La composición fosfolípida de las biomembranas está regulada por complicadas reacciones de biosíntesis asociadas con procesos enzimáticos (BLOCH 1987).

El AMPcíclico es generado directamente por degradación del ATP mediante la subunidad catalítica C de la adenilciclase. Esta subunidad catalítica está unida al receptor de la histamina por una proteína G, denominada Gs por ser estimulante y poseer habilidad para unirse al nucleótido guanina (GTP).

Cuando la histamina interacciona con su receptor, un cambio en su configuración altera la interacción con Gs, que se une al GTP y activa la subunidad catalítica. El AMPc pone en marcha la función de la célula parietal activando proteínas kinasas específicas, enzimas que transfieren grupos fosfato a otras enzimas o proteínas, alterando así su configuración y actividad. La enzima fosfolípido-metil-transferasa está encargada de metilar a la fosfatidiletanolamina para formar fosfatidilcolina en presencia de S-adenosil-metionina (KELLI 1987), compuesto que puede estar implicado como segundo mensajero en la transmisión de señales activadoras para la célula.

Existe una proteína inhibidora G (Gi) imagen especular de la proteína Gs. Los compuestos antagonistas actúan vía Gi para reducir la generación de AMP. La toxina de la Bordetella Pertussis

## Introducción

inactiva la  $G_i$  frenando la acción producida por la fracción inhibidora de la adenilciclase (REYL-DESMARS 1988).

Los fosfoinositoles son fosfolípidos localizados en la porción interna de la membrana plasmática. La ocupación de un agonista por un receptor entraña la degradación de  $PIP_2$  (fosfoinositol 4-5 bifosfato) en  $IP_3$  (inositol 1-4-5 trifosfato) y la producción de sn-diacilglicerol, activando una enzima específica, la fosfolipasa C. La producción de  $IP_3$  precede a la movilización del calcio intracelular, por lo que aquel compuesto ha sido considerado como segundo mensajero (MAUGER y CLARET 1986).

El  $IP_3$  producido en la célula induce la liberación de calcio de un reservorio intracelular localizado en el retículo endoplásmico. El retículo endoplasmático acumula calcio por medio de una  $Ca^{2+}$ -ATPasa que bombea éste a contracorriente. El  $Ca^{2+}$  sale del retículo endoplásmico por flujo pasivo, siguiendo un gradiente de concentración. El  $IP_3$  libera el calcio del retículo endoplásmico aumentando el flujo de éste, sin inhibir su entrada.

El diacilglicerol también actúa como segundo mensajero. Estimula a la proteína kinasa C que, en sinergia con el calcio, puede producir una respuesta celular como es la secreción exocrina. El diacilglicerol, por este mecanismo, provoca un aumento del pH intracelular, fenómeno característico de la acción de los factores de crecimiento, que ejerce un papel permisivo en la proliferación celular.

La movilización del  $Ca^{2+}$  intracelular por el  $IP_3$  que se produce paralelamente al diacilglicerol, participa igualmente en los procesos de proliferación celular.

Las respuestas controladas por el calcio pueden serlo también por un

aumento del contenido celular de AMPcíclico. Las vías del calcio y AMPcíclico pueden "interaccionar" de manera que, cuando son estimuladas a la vez, se potencia la secreción exocrina (PFEIFFER y cols 1987). Esto ocurre, por ejemplo, en el caso de la estimulación simultánea de una célula por adrenalina y noradrenalina. Los receptores  $\alpha$ adrenérgicos estimulan la vía del calcio y los receptores  $\beta$ adrenérgicos estimulan la vía del AMPcíclico.

El calcio, por medio de la calmodulina, puede modificar la producción o degradación de AMPcíclico. Este, por su parte, puede modificar los flujos de calcio a través de la membrana plasmática o del retículo endoplásmico.

## EXCRECION DE ACIDO

La señal transmitida por mensajeros intracelulares tras la ocupación de un receptor de membrana por un agonista conduce a la estimulación de la célula parietal, que va a determinar cambios ultraestructurales y eléctricos importantes.

Las tubulovesículas intracitoplasmáticas presentes en la célula en reposo se funden con la membrana apical, multiplicando el área real de ésta por un factor entre 10 y 100, según se consideren las medidas morfométricas o los análisis de impedancia de la membrana (LEWIN 1985).

La estimulación de la célula parietal aumenta la permeabilidad intrínseca de la membrana apical para el ión  $Cl^-$  y el ión  $K^+$ , que resultaría de la incorporación a esta membrana de canales iónicos presentes en las membranas de

las tubulovesículas o de la apertura de canales preexistentes en la membrana apical (SPENNEY 1983).

#### Transporte del ión Cl<sup>-</sup>:

Clásicamente se distinguen dos tipos de cloruros relacionados con la función de la célula parietal: los cloruros neutros, principalmente ClNa, secretados en estado basal, y los cloruros ácidos, ClH, secretados en respuesta a la estimulación de la célula parietal, si bien presumiblemente estos dos tipos de secreción implican un mecanismo membranario común.

Este mecanismo sería un transporte electrogénico que se efectuaría a través de un canal controlado por la proteína quinasa AMPc-dependiente situada a nivel de la membrana apical. El hecho de que el transporte de Cl<sup>-</sup> gástrico sea en parte dependiente del de CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> ha llevado a proponer la existencia, sobre la membrana basolateral, de un intercambiador Cl<sup>-</sup>/CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> y de otro Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> en paralelo (FLEMSTROM y GARNER 1982), (PARADISO y cols 1986).

De esta manera el transporte electrogénico de Cl<sup>-</sup> dependería primitivamente del gradiente de Na<sup>+</sup> creado a un lado y a otro de la membrana basolateral, gracias a la fuerza electromotriz de la enzima Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa.

#### Transporte del ión H<sup>+</sup>:

Se realiza mediante la acción de una enzima específica, la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, localizada sobre la membrana apical de

la célula parietal (SACHS 1977). El ciclo catalítico de esta enzima implica, como en el caso de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa, la hidrólisis de una molécula de ATP y la formación de un intermediario fosforilado.

Los estudios realizados sobre fracciones purificadas de membranas gástricas de cerdo sugieren que la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa catalizaría el intercambio de un ión H<sup>+</sup> que abandona la célula parietal hacia la luz gástrica contra un ión K<sup>+</sup> que entra en la célula. El transporte del ión K<sup>+</sup> dentro de la célula estaría asegurado por la mediación de un canal eléctricamente acoplado al canal Cl<sup>-</sup> de ATPasa (LEWIN 1985b). El origen principal del K<sup>+</sup> para el intercambio H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> es el K<sup>+</sup> extracelular. La acumulación de aminopirina en la célula aislada es anulada por la ausencia de K<sup>+</sup>.

En la célula parietal en reposo la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa se encuentra en forma activa en vesículas de la membrana apical, como se ha demostrado por métodos inmunohistoquímicos, si bien éstas carecen de cotransportador para Cl<sup>-</sup> y K<sup>+</sup>, que sí está presente en las células parietales estimuladas.

Por tanto, el cambio que se produce en la célula parietal al ser estimulada es la inserción de un cotransportador de ClK que proporciona K<sup>+</sup> a la superficie apical para ser cambiado con H<sup>+</sup>, utilizándose el Cl<sup>-</sup> como cuentas de los H<sup>+</sup> secretados, y no la activación de la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasa (WOLOSIN y FORTE 1984).

El calcio hace a las vesículas de la célula parietal más permeables al potasio. La fusión de las vesículas y la dilatación de los canalículos que se observan tras la estimulación de la célula parietal al microscopio electrónico obedece a fenómenos osmóticos inducidos por el aumento de ClK, que

## Introducción

arrastra agua al canalículo. Las tubulovesículas se funden con los canalículos seguidas por la eversión de la membrana fina. En el canalículo, el  $K^+$  se intercambia con el  $H^+$  formándose  $ClH$  que es secretado por medio de una bomba electrogénica de  $H^+$  en paralelo con una vía de  $Cl^-$  (FORTE y cols 1983).

Las principales fuentes de energía para la secreción ácida son proporcionadas por la oxidación de los ácidos grasos y el ATP (HERSEY 1981).

## SECRECIÓN DE LAS CELULAS PRINCIPALES

Las células principales han sido estudiadas en monocapas formadas en el cultivo de suspensiones enriquecidas. Se ha comprobado que el carbacol, dbcAMP y Forskolín (estimulante de la adenilciclase), aumentan el contenido de pepsina en el medio de manera dosis dependiente. El carbacol y la colecistoquinina (CCK) elevan las concentraciones de calcio intracelular y activan la proteína-quinasa C, aumentando asimismo los niveles celulares de AMP-cíclico, potenciando la secreción de pepsinógeno por parte de las células principales.

La calmodulina, una proteína reguladora del calcio, juega un papel esencial en la mediación de los efectos del carbacol y CCK en el sistema adenilciclase de las células principales aisladas tratadas con toxina colérica. Aunque la proteína-quinasa C pueda jugar un papel en la mediación de esta interacción, parece que son de mayor importancia procesos dependientes del calcio y la calmodulina (RAUFMAN y COSOWSKY 1988).

La histamina y la gastrina carecen de

efecto. La acetilcolina aumenta la liberación de pepsinógeno y potencia la secreción en respuesta a pentagastrina, secretina y octapéptido de la colecistoquinina (BROOKS 1987).

Estos resultados indican la existencia de un efecto excitador colinérgico directo y otro para la colecistoquinina, pero no para la histamina. La acción de la histamina probablemente implica al AMPc como segundo mensajero.

## SECRECIÓN DE MOCO Y BICARBONATO

La hipótesis de que una barrera combinada moco-bicarbonato juega un papel crucial en la protección de la mucosa implica el que ésta segregue pequeñas cantidades de bicarbonato en la zona yuxtaepitelial, en la cual la mezcla con el ácido luminal se retarda, permitiendo la formación de un gradiente de hidrogeniones a través de la capa de moco (TURNBERG 1985).

Los métodos de estudio de la secreción de bicarbonato requieren el uso de microelectrodos de pH e inhibición previa de la secreción ácida con un potente inhibidor (omeprazol, anti $H_2$ ). El hecho de que la respuesta de la secreción de bicarbonato sea sólo parcialmente abolida por la atropina sugiere que, al menos en parte, la transmisión vagal sea no colinérgica. Se han obtenido evidencias definitivas de la existencia de un componente humoral regulador en la secreción de bicarbonato por las células epiteliales. El aumento de la secreción de bicarbonato está relacionado con un aumento en la liberación de  $PGE_2$ , siendo inhibidas ambas por la indometacina (HEYLINGS

y cols 1985). Se ha comprobado que dosis progresivas de ClH intraluminal producen aumentos progresivos de la secreción de bicarbonato por el duodeno proximal, y que la respuesta del bicarbonato al ClH es abolida por el tratamiento previo con indometacina, sugiriendo que las prostaglandinas endógenas estén, al menos en parte, implicadas en la secreción de bicarbonato inducida por el ácido (ISEMBERG y cols 1985).

La fracción de moco de la barrera mucosa es producida también por las células epiteliales de la mucosa gástrica.

La secreción de moco puede ser estudiada por varios métodos (YEOMANS 1985b):

1. Recolección del jugo gástrico y análisis de su contenido en azúcares. Mide sólo el moco soluble. La secreción es estimulada por anticolinérgicos, histamina y pentagastrina.
2. Estudios del moco intracelular marcado: Medida del número de gránulos autorradiográficos por célula en secciones de tejido obtenidas 2 horas después de la exposición a fucosa marcada "in vivo" mediante microscopía electrónica de barrido. Se comprueba que las células epiteliales segregan más activamente que las situadas en la profundidad de las criptas.
3. Medida del grosor de la capa de gel en muestras de tejido gástrico en fresco usando la lámpara de hendidura. En el hombre esta capa mide alrededor de 500  $\mu\text{m}$ , doblando su espesor dos horas después de la exposición de la mucosa al contacto con PGE<sub>2</sub> o carbenoxolona.

Se puede estudiar, asimismo, el área secretora de moco en preparaciones histológicas, usando tinciones de PAS y azul Alcán y analizando la imagen con procesadores automáticos (BULBENA y cols 1986), (ASADA y cols 1988).

#### LIBERACION DE GASTRINA

La gastrina ejerce dos acciones fisiológicas: estímulo de la secreción de ácido y efecto trófico sobre la mucosa glandular de cuerpo y fórnix gástricos (CAES y WILLENS 1984).

La liberación de gastrina está mediada por estímulos vagales, reflejos intragástricos y vagovagales en respuesta a la distensión, presencia luminal de ácido y péptidos e interacción con otras células endocrinas productoras de péptidos o células nerviosas productoras de péptidos.

La liberación antral de gastrina puede estar influenciada localmente por la somatostatina. Las células antrales productoras de somatostatina (células D) poseen prolongaciones citoplasmáticas villosas que a menudo están en contacto con células G.

La estimulación vagal eléctrica produce estimulación de la liberación de gastrina concomitante con la inhibición de la liberación de somatostatina. La introducción luminal de ácido produce la respuesta opuesta. Estos datos sugieren el acoplamiento funcional entre las células antrales productoras de gastrina y somatostatina. Una función importante de las células D, por tanto, es el control de la liberación de gastrina.

## Introducción

Las células D y G antrales son del "tipo abierto", es decir, que presentan prolongaciones vellositarias que protruyen dentro de la luz glandular. Morfológicamente, las células G son capaces de reconocer cambios de pH intraluminales a través de estas vellosidades, pero parece que la inhibición de la secreción de gastrina en respuesta a la acidificación luminal de las glándulas antrales, se debe principalmente al aumento de la secreción de somatostatina por las células D como respuesta al mismo estímulo, ya que la adición de antisueros frente a somatostatina inhibe la respuesta de las células G a la acidificación luminal.

El péptido inhibidor gástrico (G.I.P.) potencia la respuesta de la somatostatina a la acidificación luminal, inhibiendo, por esta vía, la secreción de gastrina.

Las células G también son influenciadas por las neuronas productoras de polipéptido liberador de gastrina inmunoreactivo (Gastrin Releasing Peptide o G.R.P.). El GRP es un péptido de 27 aminoácidos homólogo a la bombesina de los anfibios, identificado por McDonald y cols en 1978. El GRP produce potentes efectos en el antro del cerdo: estimula la motilidad, incrementando la fuerza y frecuencia de las contracciones, y aumenta la secreción

de gastrina (HOLST y cols 1984). El GRP es liberado en cantidades importantes en respuesta a la estimulación vagal, respuesta que no es inhibida por la atropina, por lo que puede estar implicado en la secreción de gastrina resistente a la atropina. El GRP puede estimular la secreción ácida gástrica por un mecanismo independiente de la liberación de gastrina, por acción local directa sobre la célula parietal (VAYSSE 1988).

La estimulación de la célula G antral pone en marcha el proceso de maduración de los gránulos citoplasmáticos electron-densos hacia gránulos claros. Los gránulos claros liberan al torrente sanguíneo gastrina en forma de G17, que alcanza el hígado, donde es metabolizada a G14 en muy poca cantidad. La G17 alcanza a la célula parietal acoplándose a su receptor, estimulando la secreción de ácido (CHRISTIANSEN 1984). Al parecer, la G34 actuaría sobre de la secreción basal de ácido y la G17 en la secreción estimulada. En situaciones de ayuno prolongado hay un aumento proporcional de gránulos densos en las células G antrales, indicando una inhibición del proceso de maduración granular por falta de estímulos lumbinales y hormonales de las células G (DOMORI 1986).

## EPIDEMIOLOGIA DEL ULCUS PEPTICO

---

*Cambios demográficos*  
*Cambios geográficos*  
*Variaciones en la curación*

*Demografía actual*  
*Costes sociales*

---

### CAMBIOS DEMOGRAFICOS

El diagnóstico de enfermedad ulcerosa péptica era poco frecuente hasta principios del siglo pasado (ARQUIOLA y cols 1987). Los primeros estudios autopsícos diseñados a mitad del siglo XIX para determinar la frecuencia de aparición de úlceras y escaras gastro-duodenales, indicaban tasas de prevalencia muy superiores en úlceras gástricas (5%) en comparación con las duodenales (0.4%). La úlcera gástrica era aproximadamente 3 veces más frecuente en hembras que en varones (BRINTON 1857).

Las primeras publicaciones recogían observaciones clínicas de mujeres jóvenes en las que la enfermedad tenía un curso dramático, con intensos dolores, rigidez abdominal y muerte en las primeras 48 horas, revelando la autopsia un orificio de márgenes agudos en la pared gástrica (JENNINGS 1940).

La aparición en el primer cuarto del presente siglo de métodos de exploración radiológicos mediante ingesta de bario, facilitó el diagnóstico de úlcus duodenal, que hasta entonces había quedado

relegado a estudios postmortem o a la subjetividad de los métodos clínicos. La úlcera duodenal era más común en hombres que en mujeres, superando pronto en frecuencia a la úlcera gástrica, la cual, ya en el presente siglo, afectaba por igual a ambos sexos (TIDY 1945).

En los años 1920 la incidencia de úlcus duodenal era mayor en sujetos jóvenes. Durante los años 60, la incidencia aumentó en relación lineal con el incremento de la edad, tanto en hombres como en mujeres (BONNEVIE 1985). La úlcera gástrica, que al comienzo del pasado siglo era más frecuente en sujetos jóvenes, es en la actualidad rara en pacientes con menos de 40 años, aumentando la incidencia en ambos sexos en relación con la edad.

Los ingresos hospitalarios, las intervenciones quirúrgicas y los índices de mortalidad consecutivos a úlcera péptica han descendido en los últimos 20 años (BROWN y cols 1976), (KURATA y cols 1982), (SONNENBERG

## Introducción

1987). Estos cambios son anteriores a la aparición en el mercado de los fármacos bloqueantes de los receptores  $H_2$  de la histamina en 1977, pero indudablemente, éstos han disminuído de manera importante las intervenciones quirúrgicas por úlcus duodenal crónico (GUSTAVSSON y cols 1988). La cimetidina redujo en un 39 % el número de intervenciones por úlcus duodenal crónico en los cuatro primeros años de su uso (WYLLIE y cols 1981).

Para algunos autores (SUSSER y STEIN 1962), el descenso de casos de úlcus péptico podría estar relacionado con fenómenos ambientales acompañantes al nacimiento, o "*fenómeno de cohorte*". Al parecer, y según este fenómeno, las generaciones nacidas en el último cuarto del siglo XIX y principios del siglo XX manifestaron el mayor riesgo de muerte por úlcus, riesgo que acarrearón a lo largo de sus vidas. Al morir esa población era de esperar una disminución en la hospitalización por úlcus, como en la realidad ha sucedido. Esta relación muestra un retraso de 30 años en la úlcera duodenal respecto a la gástrica.

Los fenómenos de cohorte son ambientales y determinan el destino de una generación con respecto al antecedente de úlcus péptico y el tiempo de aparición de la úlcera.

Los fenómenos de período son asimismo ambientales e influyen en el curso de la úlcera péptica y su morbimortalidad. Dentro de estos pueden considerarse los cambios en los procedimientos diagnósticos y la codificación estadística de la enfermedad.

Para que ocurra un fenómeno cohorte los factores precipitantes deben ejercer su efecto en un intervalo limitado de tiempo, y su fuerza debe ser variable en el tiempo. Estudios llevados a cabo en niños sobre la incidencia de fenómenos

de cohorte al nacimiento y su repercusión en la mortalidad por úlcus péptico concluyeron que estos ejercen su efecto antes de los 5 años, lo que sugiere que los efectos determinantes del riesgo de morir por úlcus péptico comienzan a actuar a edades muy tempranas (SONNENBERG 1985).

La disminución de las tasas de incidencia y mortalidad mundiales de úlcus péptico podrían estar relacionadas con un fenómeno de cohorte al nacimiento. Los cambios temporales de prevalencia con respecto a sexo, clase social y migración deben relacionarse con factores ambientales desconocidos, siendo demasiado rápidos en su acción para ser de base genética.

La recogida de datos epidemiológicos de la enfermedad ulcerosa péptica choca con importantes obstáculos. La ausencia de datos propiamente epidemiológicos impide discernir si los cambios observados son reflejo de cambios verdaderos en la incidencia del úlcus péptico o si son simplemente relativos (BOYD y WORMSLEY 1987).

El aumento observado en la presentación del úlcus duodenal puede obedecer a un cambio en la severidad de la entidad o una mejora en los métodos de diagnóstico clínico y terapéuticos, con disminución del umbral de hospitalización y diagnóstico.

La incidencia de úlceras perforadas puede ser un buen indicativo de la incidencia del úlcus, ya que casi todas son hospitalizadas, si bien éstas sólo ocurren en aproximadamente el 5% de todos los casos de úlcus péptico conocidos (JENNINGS 1940), (MACKAY 1977).

La mejor evidencia para un incremento en la incidencia real del úlcus péptico en la primera mitad del

presente siglo proviene de los datos autopsicos, que demuestran un descenso de ulcus gástrico en mujeres en las primeras décadas del siglo XX (HANSEN 1958).

El aumento de la prevalencia de úlceras duodenales en la primera mitad de este siglo se considera un efecto de la industrialización, debiendo mantenerse, al menos en teoría, sin variaciones en los países industrializados.

La caída de la incidencia del ulcus péptico en las últimas décadas puede ser explicada por el fenómeno de cohorte, si bien puede reflejar, asimismo, la mejora de los tratamientos farmacológicos, que rebajan los índices de hospitalización y la necesidad de cirugía (SONNENBERG 1987). El mantenimiento de la incidencia del ulcus gástrico podría explicarse por la mayor necesidad de hospitalización de estos pacientes, encaminada a la realización de exámenes diagnósticos agresivos para la exclusión de malignidad.

#### CAMBIO GEOGRÁFICOS

La úlcera péptica afecta a todas las poblaciones del mundo, si bien su incidencia varía de unas regiones a otras, y en la misma región se aprecian importantes cambios a lo largo del tiempo. La úlcera gástrica es 10 veces más frecuente que la duodenal en Japón. En Europa y Estados Unidos la úlcera duodenal es de 2 a 5 veces más frecuente que la gástrica (SONNENBERG 1985). Es una enfermedad muy infrecuente entre los esquimales de Groenlandia y los aborígenes australianos, siendo frecuente entre los varones de raza bantú de la cuenca del Nilo y la jungla centroafricana (BOYD y WORMSLEY 1987). El padecimiento de enfermedad ulcerosa péptica es dos veces más frecuente en poblaciones emigrantes que

en poblaciones indígenas, afectando preferentemente a los trabajadores manuales (SONNENBERG y HAAS 1986). El desarrollo de úlcera gástrica en japoneses instalados más de 30 años en Santo Domingo es 8 veces superior al de la población indígena, lo que sugiere la existencia de un factor étnico en la génesis de las anomalías histológicas de la mucosa gástrica (SANCHEZ LINARDO y cols 1987).

Las variaciones estacionales de la incidencia del ulcus péptico también se modifican según las regiones. Al parecer, en las zonas ecuatoriales y nórdicas no son tan manifiestos los picos de incidencia primaverales y otoñales, evidentes en las regiones próximas a los trópicos. En los países mediterráneos se aprecia un aumento de la incidencia de ulcus péptico en los meses de febrero, julio y noviembre, pero, sobre todo, un aumento de la incidencia otoñal. Estas variaciones han intentado ser explicadas por el aumento en la humedad y disminución en la temperatura que se produce de manera brusca en el otoño (BARBERANI y cols 1988).

#### VARIACIONES EN LA CURACION

La curación del ulcus péptico de manera espontánea o bajo tratamiento placebo, muestra amplias variaciones geográficas. En Alemania, Suiza, Noruega, Dinamarca y EE.UU., el 40-60% de las úlceras duodenales curan con tratamientos placebos (FREDERIKSEN y cols 1984), mientras que en Inglaterra y Escocia sólo lo hacen el 20-30%. Hay una correlación lineal negativa entre la eficacia del placebo y la de otros fármacos activos, de manera que, a mayor eficacia del placebo existe una mejoría adicional menor con otros fármacos.

## Introducción

El límite superior de curaciones bajo tratamiento activo con anti-H2 a un plazo de 4 o 6 semanas se sitúa alrededor del 75 %, subiendo al 80 % a las 8 semanas (GITLIN y cols 1987). Tasas algo superiores, cercanas al 90%, se obtienen con el Omeprazol (LAURITSEN 1988).

Existe una correlación lineal positiva entre los índices de curación con placebo y el tiempo de aparición de recidivas. Las úlceras con altos índices de curación espontánea tienden a recidivar menos frecuentemente. Pueden definirse, por tanto, 2 poblaciones de pacientes ulcerosos: los que muestran bajas tasas de curación y altas recidivas, y los que curan con facilidad y recidivan raramente. La proporción entre ambas poblaciones en un estudio clínico está en relación con la demora entre la aparición de la sintomatología y el comienzo del tratamiento, ya que si este periodo es largo, gran parte de los buenos curadores habrán cicatrizado sus úlceras a la hora de la endoscopia y por tanto no serán incluidos en los estudios, que comprenderán preferentemente a los sujetos malos curadores. Este hecho es de importancia a la hora de realizar estudios controlados valorando la eficacia de un fármaco frente al placebo, ya que es frecuente que el primer grupo tenga una proporción mayor de malos curadores, con una mayor tendencia a la recidiva, alterando los resultados (SONNENBERG 1985).

## DEMOGRAFIA ACTUAL

Se calcula que la úlcera péptica afecta al 5-10 % de la población del mundo occidental en algún momento de sus vidas (LANGMANN 1979).

En nuestro país pueden existir aproximadamente 1.500.000 enfermos

ulcerosos, de los que 25.000 requieren ingreso hospitalario cada año (PREVENTULCUS 1987). El 1.6 % de los enfermos ingresados por ulcus fallece por esta causa (KURATA y cols 1982).

La localización duodenal es bastante más frecuente, suponiendo el 70 % de los casos, frente al 30% representado por las úlceras gástricas, estando en proporción de 2.5/1 (DUCONS y cols 1987).

Las mujeres presentan 2 veces más úlceras duodenales que gástricas, proporción que asciende a 3 veces en los varones (KURATA y cols 1985).

La úlcera duodenal aparece sobre todo entre los 20 y los 40 años, mientras que la úlcera gástrica lo hace después de los 40 años (OSTENSEN y cols 1985)

La úlcera duodenal tiene mayor prevalencia en medios rurales e intermedios, en clases medias; la gástrica en medio urbano, afectando con preferencia a las clases sociales alta y baja (PULVERTAFT 1959), (PREVENT-ULCUS 1987).

La úlcera curada inicialmente, recidiva en un 70 % de los casos en los 2 años siguientes (FREDERIKSEN y cols 1984).

En conclusión, el análisis epidemiológico de la enfermedad ulcerosa péptica es de difícil interpretación debido, por un lado, a la dificultad para la obtención de datos puramente epidemiológicos en una población determinada, y por otro, a la difícil transposición de esos datos a la población general. Variaciones geográficas, temporales, ambientales, climáticas, etc., impiden la obtención de conclusiones epidemiológicas universalmente válidas.

COSTES SOCIALES

El 30 % de los ulcerosos falta al trabajo por causa de su enfermedad (JENSEN 1986), con una media de 27.3 días por enfermo y año, lo que acarrea a nuestro país un costo aproximado de 59.813 millones de pesetas.

Los gastos en medicamentos durante 1985 se estimaron en 12.600 millones de pesetas. En el año 1984 los ulcerosos alcanzaron la cifra de 344.000 estancias hospitalarias, cuyo costo se eleva a 6.212 millones de pesetas.

Los gastos de consulta ambulatoria u hospitalaria a cargo del Estado ascienden a 1.877 millones de pesetas. La suma de los anteriores supone una carga para el Estado de 80.500 millones de pesetas anuales. Si a éstos se le suman los 44.380 millones de pesetas de costes privados por gastos de consulta y bajo rendimiento laboral se obtiene la cifra de 124.880 millones de pesetas que cuesta cada año la enfermedad a nuestro país (PREVENTULCUS 1987).

## ETIOPATOGENIA DEL ULCUS PEPTICO

---

*Factores genéticos*  
*Perfil psicosocial*  
*Aspectos dietéticos*  
*Tabaco*

*Alcohol*  
*Drogas*  
*Microorganismos*

---

### FACTORES GENETICOS

Actualmente se acepta que la úlcera péptica posee una heterogeneidad genética, siendo el resultado final de una serie de mecanismos patogénicos diferentes, cada uno de los cuales se rige por un control genético distinto (ROTTER y RIMOIN 1977). Esta teoría está basada en la indudable heterogeneidad clínica, patofisiológica e inmunológica del ulcus péptico (SAINZ y LANAS 1986).

Se ha comprobado la existencia de asociaciones familiares, considerándose que los parientes de primer grado tienen un riesgo 2-3 veces mayor de padecer la enfermedad ulcerosa que los familiares de primer grado del resto de la población. Los parientes de los ulcerosos gástricos tienden a padecer úlceras gástricas, mientras que los parientes de los ulcerosos duodenales tienden a padecer úlceras duodenales (DOLL y KELLOCK 1951). Se ha observado, asimismo, el padecimiento simultáneo de ulcus péptico en gemelos homocigóticos, si bien no alcanza al 100%, indicando la

influencia sobreañadida de factores ambientales (EBERHARD 1968).

Los sujetos portadores de grupo sanguíneo O y estado no secretor tienen un riesgo 2-5 veces mayor de padecer ulcus duodenal que el resto de la población (GARCIA PAGES 1985), apreciándose un predominio de pacientes con el grupo sanguíneo Lewis "a" entre los que presentan complicaciones hemorrágicas de su ulcus (GOEDHARD y cols 1987)

Existen diferencias clínicas relacionadas con la edad de comienzo del ulcus duodenal. Cuando el comienzo es precoz, anterior a los 20 años, existe con frecuencia una fuerte historia familiar, debuta clínicamente con hemorragia y no hay asociación con el grupo sanguíneo O. Cuando el comienzo es posterior a los 30 años no es clara la asociación familiar, es frecuente la perforación o estenosis y se asocian con el grupo O (LAM y ONG 1976).

Existen unos cuantos raros síndromes en los que la ulceración péptica es parte del complejo sintomático. El más conocido es la adenomatosis endocrina múltiple (MEA I), que se hereda de forma autosómica dominante. El gastrinoma pancreático y la mastocitosis sistémica se asocian con frecuencia al úlcus péptico y, probablemente se heredan de forma autosómica dominante. Otros síndromes como el tremor-nistagmo-úlceras, amiloidosis, paquidermo-periostosis, síndrome stiff-skin, síndrome leuconiquia-colelitiasis-úlceras, se presentan en familias aisladas afectando a varios miembros.

También se han descrito úlceras pépticas asociadas a enfermedades hereditarias, como fibrosis quística y déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina (ELLIS 1985), (SAINZ y LANAS 1986). El conocimiento de estos síndromes es importante por las implicaciones de heterogeneidad genética que revelan la existencia de mecanismos patogénicos diferentes.

Los niveles de pepsinógeno I difieren en los pacientes con úlcus duodenal de los sujetos controles, con un dintel de alrededor de 100 ng/ml. Los pacientes con cifras inferiores a la anterior son denominados normopepsinogénicos e hiperpepsinogénicos los que la superan. La hiperpepsinogenemia se hereda de manera mendeliana como un factor autosómico dominante (ROTTER y cols 1979).

La úlcera duodenal es tres veces más frecuente en pacientes hiperpepsinogénicos que en los normopepsinogénicos. Los parientes de ulcerosos hiperpepsinogénicos tienden a serlo también. La úlcera duodenal hiperpepsinogénica ha sido subdividida dependiendo de los criterios de hipergastrinemia postprandial, que en estudios familiares se hereda como un factor autosómico dominante.

La separación genética del úlcus gástrico y duodenal, la asociación del úlcus péptico con raros síndromes hereditarios, las diferencias fisiopatológicas encontradas en diferentes ulcerosos y los estudios familiares que demuestran la base genética de algunas alteraciones fisiopatológicas, soportan la hipótesis de heterogeneidad genética del úlcus péptico.

### PERFIL PSICOSOCIAL

La importancia de los disturbios emocionales en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa péptica ha sido ampliamente aceptada (MARTÍNEZ PINA 1979). Estudios psicoanalíticos realizados por ALEXANDER (1950), sugieren que los pacientes ulcerosos presentan un conflicto interno que produce fuertes necesidades de dependencia. El estudio psicossocial de un amplio grupo de enfermos ulcerosos muestra una clara heterogeneidad.

Comparando a estos pacientes con otros aquejados de diferentes dolencias, FELDMAN y cols (1986) encuentran que los ulcerosos son más depresivos y dependientes. Presentan igual número de acontecimientos vitales que el resto de los sujetos, pero los perciben y responden a ellos con ansiedad, miedo y frustración. Perciben mayor número de acontecimientos como negativos y reaccionan más intensamente a éstos que otros pacientes. Son más hipocondriacos, pesimistas, inmaduros, impulsivos, introvertidos y alienados socialmente. Presentan menos recursos psicológicos, con menor fuerza del Ego, gran sentimiento de vulnerabilidad y menor autoconfianza. Sus recursos sociales ante una situación crítica son menores. Son más dependientes como resultado de un sentimiento de falta de

## Introducción

apoyo personal, debilidad y fallo social que conduce a un estado depresivo.

Si bien los resultados de estos estudios apoyan una fuerte asociación entre acontecimientos vitales estresantes y enfermedad ulcerosa péptica, no existen pruebas de una relación causa-efecto (FELDMAN y cols 1986). La exposición de animales de experimentación al stress disminuye la secreción duodenal de bicarbonato e incrementa la susceptibilidad de la mucosa duodenal al ácido evacuado del estómago, induciendo la aparición de ulceraciones duodenales si existe hipersecreción ácida concomitante (TAKEUCHI y cols 1986).

Otros autores (ADAMI y cols 1987) no encuentran relación entre el riesgo de padecer enfermedad ulcerosa péptica con el padecimiento de otras enfermedades psiquiátricas y somáticas, el estatus marital, los problemas personales, el tipo A conductual, la experiencia de un trabajo atóxico o psicológicamente muy exigente, no apoyando, por tanto, la relación entre ulcus péptico y estrés psicológico.

## ASPECTOS DIETÉTICOS

Hace algunos años la regulación dietética constituía uno de los pilares del tratamiento del ulcus péptico. Se pretendía conseguir que la dieta redujera la secreción clorhidropéptica, neutralizara el ácido segregado en el estómago, disminuyera la actividad motora gástrica y mantuviera la resistencia de la mucosa gástrica. Tradicionalmente se administraba una dieta blanda y pobre en fibras, cuya utilidad nunca fue documentada.

En la actualidad, debido a la disponibilidad de tratamientos farmacológicos de efectividad probada, se concede menos importancia a los

regímenes dietéticos (RYDNING y BERSTAD 1985) aunque parece demostrado que una dieta rica en fibras reduce el perfil postprandial de la curva de pH y reduce la concentración de pepsina, uniéndose a los ácidos biliares evitando, así, el potencial daño mucoso de éstos, no afectando al vaciamiento gástrico (RIGAUD y ROYER 1988). Por tanto, se considera que una dieta rica en fibras puede proteger frente a desarrollo de la ulceración péptica o ayudar a su curación (RYDNING y cols 1986).

La ingestión de algunos aceites naturales, ricos en ácidos grasos insaturados precursores de ácido araquidónico y, por ende, de las prostaglandinas de la serie E, pueden mejorar algunos estados carenciales de prostaglandinas (GRANT y cols 1988), entre los que podría encontrarse el ulcus péptico, y prevenir la aparición de daño en la mucosa gástrica expuesta a factores agresores (KINSELLA 1981), (HART y cols 1988).

## TABACO

El hábito de fumar se ha relacionado con la enfermedad ulcerosa péptica, si bien el mecanismo de esta asociación permanece obscuro (BIANCHI FORRO y cols 1980). Se ha comprobado que la secreción clorhidropéptica no se ve afectada por el consumo agudo de cigarrillos en fumadores crónicos con ulcus duodenal (BAUERFEIND y cols 1987); por contra, el consumo crónico de cigarrillos se asocia con un aumento en la masa de células parietales y principales, o con un aumento de su capacidad secretoria (PARENTE y cols 1985). La nicotina no afecta al flujo sanguíneo mucoso ni la barrera mucosa a los iones hidrógeno y sodio, ni la producción de moco.

El tabaco interfiere la secreción pancreática de bicarbonato, efecto que puede ser mediado por la liberación de catecolaminas, reduciendo la capacidad neutralizadora de ácido en el duodeno.

En la úlcera gástrica aumenta el reflujo duodeno-gástrico y la presencia de gastritis crónica (LANAS y SAINZ 1985).

Además, el consumo crónico de cigarrillos empeora la curación de una úlcera ya establecida (BATTAGLIA y cols 1987). Los síntomas duran más, el dolor dorsal es más frecuente, y el tamaño de la úlcera es mayor, cuando se comparan grupos de ulcerosos fumadores y no fumadores. Los índices de curación tras cuatro semanas de tratamiento del ulcus duodenal alcanzan cifras del 83% en sujetos no fumadores, bajando al 70% en sujetos fumadores (LAM y cols 1986).

Los índices de recidiva a un año son mayores en los pacientes fumadores (82%) y se producen más precozmente que en los que no lo son (59%) (SOL-HAUG y cols 1987)

### ALCOHOL

La ingestión aguda de altas dosis de etanol produce ulceraciones agudas de la mucosa gástrica (SZABO y cols 1985) (ITO y LACY 1985) (TRIER y cols 1987) si bien su relación como favorecedor de la aparición de ulcus péptico no está clara. Los sujetos alcohólicos crónicos con afectación hepática presentan mayor incidencia de ulcus péptico que el resto de la población (KIRK y cols 1980), posiblemente debido a otros factores además del efecto tóxico local del alcohol sobre la mucosa gástrica (GARCIA PAGES 1985). La ingestión de alcohol no parece retrasar la curación del ulcus péptico (GITLIN y cols 1987).

### DROGAS

Es conocida la relación entre la ingesta de algunos fármacos y la aparición de ulceraciones gastro-duodenales (SPIRO 1962), (RAINSFORD 1985). Los fármacos más comunmente implicados son los antiinflamatorios no esteroideos y los corticoides (MEYER y cols 1986), (DIAL y LICHTENBERGER 1986). Los pacientes sometidos de manera crónica a estos fármacos presentan mayor incidencia de ulcus péptico que el resto de la población (KERN y cols 1957).

Tanto el alcohol como los fármacos están más relacionados con la aparición de gastropatías agudas úlcero-erosivas, que con el cuadro típico de enfermedad ulcerosa péptica.

### MICROORGANISMOS

En 1983 fue descubierto en Perth, Australia, un microorganismo bacilar curvado presente en el epitelio gástrico de pacientes afectados de gastritis crónica (WARREN 1983), (MARSHALL 1983) que posteriormente sería identificado como *campylobacter pyloridis*. Al poco tiempo se comprobó la presencia de este microorganismo en pacientes con úlcera péptica (MARSHALL y WARREN 1984).

Esta bacteria, a la que en la actualidad se prefiere llamar *campylobacter pylori* (MEGRAUD y LAMOULIATTE 1987), podría explicar la historia natural de gastritis y úlceras.

En las gastritis antrales existe una asociación estadística entre la presencia de la bacteria y las lesiones histológicas. Los *campylobacters* se observan en la superficie de las células epiteliales, viviendo en el moco que separa la mucosa del ácido gástrico, encontrándoseles con frecuencia en las

## Introducción

glándulas de moco. A pesar de no ser una bacteria invasiva, puede, a veces, introducirse entre las células y destruir el complejo intercelular. Ultraestructuralmente se ha comprobado la presencia de formas bacterianas degradadas en las vacuolas de autofagocitosis y necrosis celular focal, sugiriendo una relación entre la colonización bacteriana y las alteraciones epiteliales de superficie (CAMILLERI y cols 1986).

Este microorganismo posee una potente ureasa, que puede ser detectada con tests específicos (VAIRA y cols 1988a) y, según HAZELLS y LEE (1986), la hidrólisis de la urea en la unión intercelular impediría el paso de hidrogeniones desde las glándulas a la luz gástrica, permitiendo su retrodifusión.

MORRIS y NICHOLSON (1987) creen que una de las consecuencias de la infección por *campylobacter pylori* es una hipoclorhidria transitoria debida, quizás, a la neutralización del ClH por el amoníaco proveniente de la hidrólisis de la urea. Paralelamente, la acción citopatógena sobre las células de moco provocaría una alteración de la calidad del moco. La mucosa, en estas condiciones, sería susceptible a las agresiones químicas, y la vuelta a una secreción normal provocaría la úlcera.

Otro argumento sobre el poder patógeno del microorganismo es la presencia de anticuerpos sistémicos, detectables por ELISA (RABBE y MEGRAUD 1988), habiendo títulos más elevados cuando la gastritis es más activa (JONES y cols 1986), (VAIRA y cols 1988b).

La cicatrización de la úlcera no se ve influenciada por la presencia del microorganismo (SAMANTA y cols 1988), si bien la recidiva puede deberse a la falta de erradicación del mismo (MARSALL y cols 1987), (CLAUSEN y

cols 1988).

La hipótesis de una transmisión alimentaria debe ser considerada. Recientemente se ha realizado un estudio epidemiológico que no encuentra asociación entre los hábitos alimenticios, como el consumo de leche cruda o agua no potable, los hábitos sociales, como el alcoholismo y tabaquismo, el tipo de habitat, la presencia de animales domésticos ni una estación climatológica concreta, con la presencia de *campylobacter pylori* (LE BODIC y cols 1987). Otros autores, (VAIRA y cols 1988c), sugieren la posibilidad de que la infección por campilobácter sea una zoonosis, ya que en un estudio comparativo entre sujetos en contacto profesional con carnes o partes animales frescas y trabajadores clericales, encontraron mayores títulos de anticuerpos en el primer grupo, correlacionándose éstos claramente con la presencia de gastritis.

Su presencia en patología gástrica es alta. En un reciente estudio español (JIMENEZ y cols 1986) lo encuentran en el 74% de las úlceras gástricas, el 80% de las úlceras duodenales, el 80% de las gastritis crónicas, y no lo encuentran en controles sanos. En Francia, (LAMOULIATTE y cols 1986) lo encuentran en el 43% de las úlceras gástricas, el 90% de las úlceras duodenales, el 46% de las gastritis y el 38% de los controles sanos. En Italia (GULLOTTA y cols 1988), aparece en el 51% de los pacientes con dispepsia no ulcerosa, en el 75% de los pacientes con úlcera duodenal y en el 53% de los pacientes con úlcera gástrica.

En el momento actual no es posible conocer con exactitud el papel de la infección por *campylobacter pylori* en la fisiopatología del ulcus péptico, si bien existen datos que sugieren que puede ser uno de los cofactores patogénicos (DOOLEY y COHEN 1988).

## FISIOPATOLOGIA DEL ULCUS PEPTICO

---

*Conceptos generales*

*Definición de enfermedad ulcerosa péptica*

*Clasificación fisiopatológica*

*Úlceras agudas*

*Úlceras crónicas y recurrentes*

*Mecanismos fisiopatológicos*

*Úlceras agudas*

*Úlceras crónicas*

---

### FISIOPATOLOGIA: CONCEPTOS GENERALES

La fisiopatología es el conocimiento de cómo se alteran los procesos fisiológicos normales en una enfermedad (BROOKS 1985). No existe ningún factor patogénico que se asocie de modo constante con la presencia de úlcera péptica, por lo que, en la actualidad, no se sabe si las alteraciones fisiopatológicas que se observan en los casos de úlcera péptica son epifenómenos, definen procesos etiológicos primarios o indican el desarrollo de mecanismos secundarios que quizás estén implicados en la magnificación de determinados aspectos de la enfermedad ulcerosa (BOYD y WORMLEY 1987).

Se acepta que la úlcera péptica se produce por un desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa gástrica.

Entre los primeros se cuentan las secreciones de ácido clorhídrico y pepsina, como factor de máxima relevancia; alteraciones en el vaciamiento gástrico; el reflujo duodeno-gástrico, que permite el paso de sales biliares al estómago; variaciones en la secreción

pancreática y la presencia de factores exógenos químicos e infecciosos.

Los factores de defensa están representados por la secreción de moco y bicarbonato, capaz de formar una barrera mucosa defensiva; la microcirculación de la mucosa; la regeneración epitelial y el mantenimiento de una diferencia de potencial eléctrico transepitelial adecuado a través de la mucosa gástrica.

Varios datos clínicos apoyan esta hipótesis patogénica:

- I. La gran eficacia terapéutica obtenida con los procedimientos encaminados a la reducción de la secreción ácida, como son los fármacos inhibidores de los receptores  $H_2$  de la histamina y la vagotomía quirúrgica.
- II. La recidiva ulcerosa al suspender tratamientos farmacológicos antisecretores y en las vagotomías incompletas.

## Introducción

- III. El empleo de fármacos estimulantes de los factores defensivos de la mucosa (mucoprotectores) que no modifican la secreción gástrica ni la composición del jugo gástrico, consiguen, asimismo, altos índices de curación.

Por otro lado, de ser totalmente cierta esta teoría, no es fácil explicar porqué no se produce una úlcera péptica en el sitio de una biopsia, o porqué la sutura simple de una perforación, que no incide sobre los factores patogénicos, consigue ser curativa en un gran número de casos, o el porqué de la recidiva ulcerosa postquirúrgica en casos en los que la capacidad secretora se mantiene reducida.

Farece, pues, que la etiología de la úlcera péptica obedece a varios factores interrelacionados cuyo análisis individualizado no podría explicar la fisiopatología de la enfermedad.

### DEFINICION DE ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA

Se define como úlcera una solución de continuidad con pérdida de sustancia en los tejidos orgánicos.

El término *enfermedad ulcerosa péptica* engloba diferentes situaciones clínicas en las que existe morfológicamente una úlcera localizada en el tracto digestivo superior, pero que presentan mecanismos patogénicos, evolución clínica y respuestas terapéuticas distintas.

## CLASIFICACION

Se pueden distinguir, al menos, dos modalidades diferentes: las ulceraciones y erosiones agudas y las úlceras crónicas y recurrentes, cuyas descripciones, siguiendo a BROOKS (1985), son las siguientes:

### ULCERAS AGUDAS

A menudo son superficiales y no alcanzan la submucosa, se caracterizan clínicamente por hemorragia, y presentan bajos índices de recidiva tras la curación.

#### TIPOS:

- A. Úlcera de Curling: úlceras agudas en pacientes quemados.
- B. Úlcera de Cushing: úlcera agudas en pacientes con lesiones en el sistema nervioso central.
- C. Úlceras agudas químicas: en pacientes expuestos a drogas ulcerogénicas (aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, etc), altas dosis de alcohol, y en casos con reflujo biliar.
- D. Úlceras de stress: en pacientes sometidos a stress inespecífico.
- E. Úlceras en pacientes en extremos de edad: neonatos, niños y ancianos.

- F. Úlceras agudas en pacientes que, con el tiempo, siguen el curso clínico de las úlceras recurrentes.

### ULCERAS CRONICAS Y RECURRENTES

Las úlceras crónicas y recurrentes son más profundas, penetrando hasta la capa muscular, producen el cuadro clínico típico de ulcus péptico y recidivan con frecuencia tras el tratamiento.

#### TIPOS:

#### I. ULCERAS GASTRICAS

- A. Del fondo y cuerpo del estómago
- B. Antrales
- C. Prepilóricas o pilóricas
- D. Úlceras dobles, gástricas u duodenales
- E. Úlceras resistentes a la curación bajo tratamiento adecuado

#### II. ULCERAS DUODENALES

- A. Úlcera duodenal no complicada
- B. Úlcera sangrante
- C. Úlcera perforada
- D. Úlcera estenosante
- E. Úlceras resistentes a la curación bajo tratamiento adecuado

#### III. ULCERAS RECURRENTES POSTQUIRURGICAS

- A. Úlceras anastomóticas
- B. Úlceras duodenales recurrentes.

#### IV. ULCERAS INDUCIDAS HORMONALMENTE

- A. Síndrome de Zollinger-Ellison o gastrinoma
- B. Antro retenido quirúrgicamente
- C. Hiperplasia de células G

#### V. ULCERAS ESOFAGICAS

#### VI. ULCERAS ECTOPICAS

- A. Úlcera adyacente al divertículo de Meckel.

### MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

Los mecanismos fisiopatológicos difieren en ambos tipos de úlceras:

#### ULCERAS AGUDAS

En las úlceras agudas existe una importante disminución de los factores defensivos de la mucosa:

- a. Rotura de la barrera mucosa que aboca a una retródifusión de hidrogeniones a las porciones más profundas de la mucosa.
- b. Fallo en el metabolismo celular para neutralizar la entrada de  $H^+$  en las células epiteliales de superficie.

## Introducción

- c. Isquemia local de la mucosa.
- d. Reducción de la secreción de moco y bicarbonato.
- e. Aceleración en la descamación celular o descenso en la regeneración del epitelio.

## ULCERAS CRONICAS

Las úlceras crónicas muestran mecanismos fisiopatológicos diferentes según su localización sea gástrica o duodenal:

En las ULCERAS GASTRICAS se observa frecuentemente:

- a. Normo o hiposecreción de ácido clorhídrico y pepsina.
- b. Hipergastrinemia basal y postprandial.
- c. Disminución en el contenido antral de gastrina.
- d. Descenso en la liberación de polipéptido pancreático en respuesta a una comida.
- e. Bajo contenido mucoso de prostaglandinas endógenas.
- f. Aumento del reflujo biliar.
- g. Píloro defectuoso o incompetente.
- h. Retraso del vaciamiento gástrico.
- i. Disminución del flujo sanguíneo mucoso.

Las principales modificaciones fisiopatológicas en la ULCERA DUODENAL son:

- a. Hipersecreción basal de ácido clorhídrico.
- b. Aumento de la respuesta secretora de ácido clorhídrico a la estimulación (comida ficticia, hipoglucemia insulínica, comida, fase intestinal de la secreción).
- c. Estimulación vagal excesiva.
- d. Paso excesivo de ácido al duodeno.
- e. Moco cualitativamente deficiente.
- f. Hipersecreción de pepsinógeno I.
- g. Fallo en la inhibición de la secreción ácida gástrica.
- h. Sensibilidad aumentada de los procesos secretorios (hiperplasia funcional de las células parietales gástricas) en respuesta a la gastrina y al calcio.
- i. Metabolismo anormal de la histamina.
- j. Anormalidades endocrinas y alteraciones de la regulación:
  - (1) Liberación inapropiada de gastrina
  - (2) Disminución del feed-back negativo sobre la secreción de clorhídrico ejercido por la llegada de éste al duodeno.

- (3) Alteración del control de la liberación de somatostatina.
- k. Alteraciones en los mecanismos defensivos de la mucosa:
  - (i) Disminución de la secreción de mucinas.
  - (2) descenso en la disponibilidad de prostaglandinas endógenas.
  - (3) Flujo sanguíneo mucoso disminuido.
- l. Alteraciones de la motilidad gástrica:
  - (1) Incremento de las contracciones antrales fásicas.
  - (2) Aceleración del vaciamiento gástrico.
- m. Factores psicodinámicos anormales
- n. Factores genéticos: predominio frente a la población general de:
  - (1) Antígenos HLA-B12
  - (2) Grupo sanguíneo O, estado no secretor.

El estudio de los diferentes procesos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad ulcerosa péptica, los métodos de valoración de éstos y las repercusiones terapéuticas que de ellos se deducen, escapan a la descripción somera que se pretende realizar en el presente capítulo, cuya misión no es más que una justificación a alguno de los parámetros incluidos en el protocolo de estudio.

MATERIAL Y METODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de observación transversal (puntual en el tiempo, carente de seguimiento) de las características clínicas, endoscópicas e histológicas de 10 sujetos ulcerosos gástricos y 10 sujetos ulcerosos duodenales, frente a un grupo control compuesto por 10 sujetos aquejados de molestias abdominales vagas (dispepsia no orgánica), que endoscópica e histológicamente fueron considerados como normales.

La inclusión de pacientes se hizo de modo secuencial, incorporándose al estudio todos los sujetos que cumplían los criterios prefijados, descritos más adelante.

Los objetivos del estudio son los siguientes:

- A. Establecer las diferencias de tamaño y densidad celular de las diferentes áreas de la mucosa gástrica entre los 3 grupos.
- B. Comprobar si estas medidas se relacionan con parámetros clínicos, analíticos o endoscópicos, con especial referencia a: sexo, edad, y secreción gástrica.
- C. Establecer el estado funcional de las células parietales de la mucosa del cuerpo gástrico en los diferentes grupos.
- D. Comprobar posibles correlaciones entre el punto anterior y datos clínicos, analíticos y endoscópicos.
- E. Establecer las diferencias de tamaño y densidad celular en relación con la presencia de gastritis crónica.

- F. En función de los parámetros anteriores, definir las características morfométricas basales de la mucosa gástrica en los distintos grupos de estudio y las diferencias o variaciones entre ellos.
- G. Elaborar un sistema de estudio morfométrico de la mucosa gástrica reproducible y aplicable a estudios funcionales posteriores, en los mismos y diferentes grupos de sujetos experimentales.

## METODO ESTADISTICO

### 1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA:

- A. Distribución de las muestras poblacionales:  
La muestra poblacional fué sometida a un análisis previo que demostró su distribución normal.

### B. Variables cuantitativas:

Para la estimación de parámetros se han utilizado la media aritmética, desviación estándar, varianza, error estándar de la media e intervalos de confianza sobre distribuciones T de Student. En todos los test e intervalos de confianza el nivel de significación considerado ha sido del 95%.

## Pacientes, Material y Métodos

### C. Variables cualitativas:

Las variables cualitativas se presentan como proporciones, generalmente porcentajes.

### 2. PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD:

Para la comparación de medias poblacionales se ha utilizado la técnica de ANOVA (análisis de varianza) completamente aleatorizada.

### 3. PRUEBAS DE RELACION:

#### A. Variables cuantitativas:

Se han utilizado tests de correlación y tests de regresión.

#### B. Variables cualitativas:

Tablas de contingencia con aplicación del test Chi cuadrado.

\* El diseño estadístico se llevó a cabo siguiendo las directrices del Profesor Elías Moreno Bas, Catedrático Jefe del Departamento de Estadística Matemática de la Universidad de Granada.

## SUJETOS EXPERIMENTALES

El presente trabajo incluye tres tipos de sujetos experimentales:

A. **Grupo de sujetos testigos o controles:** Está constituido por 10 sujetos aquejados de dolencias digestivas inespecíficas (dispepsia no orgánica), en los que la práctica de una endoscopia digestiva alta no reveló alteraciones macroscópicas, siendo catalogada como normal, y cuyos datos histológicos no mostraron alteraciones patológicas.

B. **Grupo de pacientes ulcerosos gástricos:** Formado por 10 pacientes diagnosticados de úlcera gástrica en el curso de una endoscopia digestiva alta, ateniéndose a los siguientes criterios:

1. Se incluyeron pacientes que presentaran al menos una úlcera gástrica localizada en cuerpo, incisura angular o antro, excluyéndose las úlceras pilóricas o prepilóricas.
2. El tamaño de la úlcera no debía ser inferior a 0.5 cm. ni superior a 2.5 cm. de diámetro mayor.
3. Se excluyeron pacientes que presentasen asociados los siguientes procesos:
  - (1) Úlcera duodenal
  - (2) Malignidad de cualquier tipo
  - (3) Sangrado reciente por varices esofágicas.

- (4) Signos o síntomas de estenosis pilórica o duodenal.
- (5) Cirugía gástrica previa, salvo la sutura simple de perforación.
- (6) Síndrome de Zollinger-Ellison.
- (7) Enfermedad inflamatoria intestinal.
- (8) Pancreatitis aguda.
- (9) Alcoholismo importante superior a 200 gr de alcohol/día.
- (10) Insuficiencia hepato-renal.

C. **Grupo de pacientes ulcerosos duodenales:** 10 pacientes diagnosticados de úlcera duodenal en el curso de una endoscopia digestiva alta, ateniéndose a los siguientes criterios:

1. Se incluyeron pacientes que presentaran al menos una úlcera duodenal, localizada en bulbo o primera porción duodenal, con exclusión de las úlceras pilóricas.
2. El tamaño de la úlcera no debía ser inferior a 0.5 cm. ni superior a 2.5 cm. de diámetro mayor.
3. Se excluyeron pacientes que presentasen asociados los siguientes procesos:
  - (1) Úlcera gástrica
  - (2-10) Igual que en el grupo precedente.

## PROTOCOLO CLINICO

El protocolo clínico incluye:

- A. Datos de filiación: Nombre, edad, sexo, fecha, n° de referencia.
- B. Antecedentes clínicos: Enfermedades generales, cirugía, hábitos (medicación, drogas, alcohol, tabaco), antecedentes familiares de ulcus.
- C. Sintomatología: Tiempo de evolución, características del dolor (tipo, localización, irradiación, duración, atenuación), complicaciones (hemorragia, etc), pirosis, vómitos, distensión abdominal.
- D. Analítica general: Hemograma completo, plaquetas, glucemia basal, uremia, ácido úrico, colesterol, bioquímica hepática (transaminasa GOT, LDH, bilirrubina, fosfatasa alcalina), proteinemia, albuminemia, orina elemental, Gastrinemia basal.
- E. Quimismo gástrico: BAO, MAO Y PAO, siguiendo la técnica de Kay y estimulación con pentagastrina i.m. a dosis de 6 µg/Kg de peso.
- F. Datos endoscópicos:
  - a. Descripción de la lesión: Tamaño, localización, profundidad, vaso visible.
  - b. Retracción periulcerosa.
  - c. Lesiones acompañantes.
  - d. Fotografía de la lesión.

## PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE BIOPSIA

### OBTENCION DE LAS MUESTRAS DE BIOPSIA:

Para la realización de la endoscopia digestiva alta se utilizó un endoscopio Olympus GIF tipo 1T10, con un diámetro externo de 12.8 mm. y provisto de un canal de biopsia ancho de 3.7 mm. de diámetro interno. Las muestras de biopsia endoscópica fueron obtenidas con un forceps Olympus FB 13K, que tiene las siguientes medidas de cucharilla: 0.4 mm. de largo, 0.3 mm. de ancho y 0.2 mm. de profundidad, cada una de las dos cazoletas. La abertura máxima entre cazoletas es de 0.9 mm. La utilización de esta pinza de gran tamaño permite obtener muestras de biopsia de todo el espesor de la mucosa gástrica, alcanzando la muscularis mucosae, facilitando, asimismo, la correcta orientación de las mismas.

La toma de biopsia se realizó de manera estandarizada en los siguientes lugares:

- I. Cara posterior del estómago, 10 cm. distalmente a la unión cardioesofágica.
- II. Antro gástrico, 2 cm. proximalmente al píloro.
- III. En los pacientes ulcerosos se tomaron varias muestras de los bordes y fondo ulcerosos.

## Pacientes, Material y Métodos

De cada uno de los lugares citados se tomaron al menos 2 muestras de biopsia, siendo procesadas la primera de ellas para estudio de microscopía óptica y la segunda para microscopía electrónica.

Además de los estudios morfométricos que describiremos a continuación, se realizaron estudios histológicos para el diagnóstico patológico de las lesiones (exclusión de malignidad).

### PROCESO Y ANALISIS DE LA IMAGEN:

Las imágenes de microscopía óptica fueron transmitidas directamente al procesador de imágenes, mediante una cámara de TV de alta resolución acoplada al microscopio óptico. Las imágenes obtenidas por microscopía electrónica fueron captadas con una cámara de TV de alta resolución, acoplada al microscopio electrónico, grabadas en un video digital de alta resolución, y finalmente analizadas con el procesador de imágenes 'BAS 2000 ZEISS/KONTRON (Carl Zeiss, Oberkochen, República Federal de Alemania), que cuenta con las siguientes características técnicas:

#### HARDWARE:

1. Array processor con ciclos de 100 nseg.
2. Memoria digital de imagen gris de 2 Mbytes y resolución de 8 bits (256 niveles de grises)
3. Digitalizador de video en tiempo real, convertidor analógico/digital de 8 bits, con una velocidad de reloj de 20 MHz. Salida de imagen en RGB (red-green-blue).
4. Cuatro paletas de color con memorias independientes para presentación en pseudocolor tipo "look-up table".
5. Host computer de 250 nseg de ciclo y 4 MHz, 576 Kbytes de memoria virtual, 16 Kbytes de memoria gráfica, disco Winchester de 20 Mbytes de 5¼" y disco flexible de 592 Kbytes de 5¼".
6. Teclado tipo ASCII con teclado numérico separado.
7. Tableta digitalizadora de alta resolución (0.2 mm. de resolución)
8. Monitor de datos en blanco y negro de 14" y 15 MHz de anchura de banda.
9. Monitor en color tipo RGB de 14" y anchura de banda de 25 MHz.
10. 2 interfaces serie RS-232 y un interface paralelo Centronics.
11. Interface de acceso directo a memoria (DMA)
12. Interface IEEE-bus
13. Formato seleccionable de imagen: 6 imágenes grises de 512x512 pixels o 4 imágenes grises de 768x512 pixels.
14. Cámara de TV de alta resolución para entrada de imágenes.
15. Hardcopy gráfico en escala de grises.

#### SOFTWARE: Programa SEM-IPS.

1. Entrada de imágenes: Promedio de imágenes, lectura y escritura de imágenes en disco duro.
2. Calibración: de tamaños absolutos, sombreados, identificación de los datos de medida.
3. Realce de la imagen: corrección de sombras, filtrado de la imagen digital, realce de contraste, realce de los bordes.
4. Edición de imagen interactiva: cortes, uniones, copia de secciones de imágenes, supresión de los datos no deseados dentro de una

## Pacientes, Material y Métodos

imagen, distribución de intensidad en un determinado perfil.

5. Segmentación: Discriminación con dos umbrales, discriminación dinámica, contornos, adelgazamiento de la imagen.
6. Procesado multifase de la imagen: Erosión, dilación, apertura, cerrado.
7. Medida de parámetros: específicos de objeto y campo, densitometría. Medidas de área, perímetro, longitud, perímetro convexo, etc. Número de objetos por campo, porcentaje de área, área de campo, perímetro de campo y área de referencia.
8. Funciones de medida: medida semiautomática para la determinación de contajes, áreas, diferencias de áreas, perímetros, longitud, distancias, orientaciones, coordenadas de centro de gravedad, diámetros máximo y mínimo, factor de estructura.
9. Programa de estereología: para la determinación de volumen, densidad de superficie, superficie específica de área, dimensión lineal media, distancia lineal media, curvatura media, diámetro medio, contaje de puntos, líneas y áreas.
10. Programas de evaluación estadística: media, varianza, correlación, regresión lineal, test T, test U, análisis de distribución.

El proceso del tratamiento de la imagen por este sistema es básicamente el siguiente:

- I. Entrada de la imagen: La imagen

obtenida mediante microscopía es captada por una cámara de TV de alta resolución y transmitida al procesador por cable. Una vez aceptada, comprobado su enfoque, iluminación y contraste, la imagen original es memorizada por el ordenador por procesos de digitalización.

- II. Imagen gris en memoria: Es la resultante del proceso de digitalización y contiene en su estructura toda la información original referente al espectro cromático o nivel de gris correspondiente a cada uno de los puntos que contiene la imagen, denominados pixels. En esta imagen es posible obtener un histograma de los niveles de grises con el fin de seleccionar el más adecuado a cada estudio concreto (Imagen nº 1). La naturaleza digital de esta imagen permite, mediante complejos procesos de programación, posteriores manipulaciones o transformaciones destinadas a la elaboración de imágenes óptimas para el proceso selectivo o discriminativo.

- III. Imagen binaria: Posee un contenido selectivo de aquellas zonas de imagen cuyo valor analítico se desea evaluar. El criterio básico para la realización de este proceso selectivo es la discriminación cromática, según escalas de 256 niveles de grises, pudiendo asimismo aplicarse otros criterios amplios morfológicos, como la forma, tamaño, situación, o evaluativos (clasificación estadística) o interactivos (libre programabilidad). Al igual que la imagen gris en memoria, esta imagen binaria puede manipularse o

## Pacientes, Material y Métodos

restaurarse en múltiples operaciones, para una correcta obtención de parámetros analíticos.

La imagen nº 2 muestra las estructuras cuyo nivel de grises corresponde al elegido en la imagen nº 1. En la imagen nº 3 se ha asignado un color a cada una de las estructuras independientes de la imagen nº 2.

IV. Parámetros: Constituyen el soporte básico de la función analítica. Se incluyen en IBAS (IPS) opciones para el análisis de valores relacionados con la forma, extensión, situación, orientación, etc. indivi-

dualizada por objeto y también valores porcentuales o referenciales de campo.

De esta manera es posible evaluar automáticamente datos morfométricos de las estructuras, morfometrías porcentuales, estereología y volumetrías, densitometrías u otros parámetros de libre programabilidad. La imagen nº 4 presenta en blanco las estructuras que han sido medidas en función a los parámetros definidos previamente en el programa (imagen nº 5).

V. Evaluación de valores analíticos. Obtención de valores listados, acumulados, estadísticos e impresos.

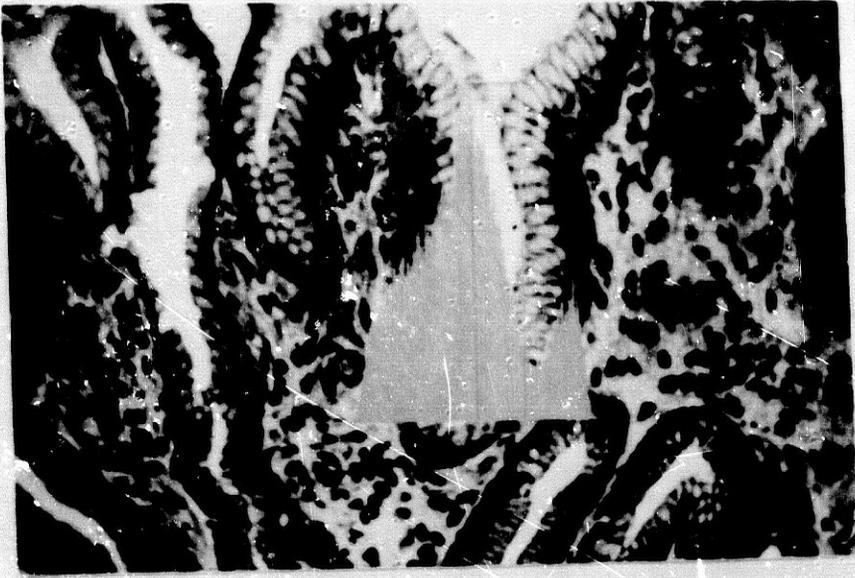


Imagen nº 1



Imagen nº 2



Imagen nº 3

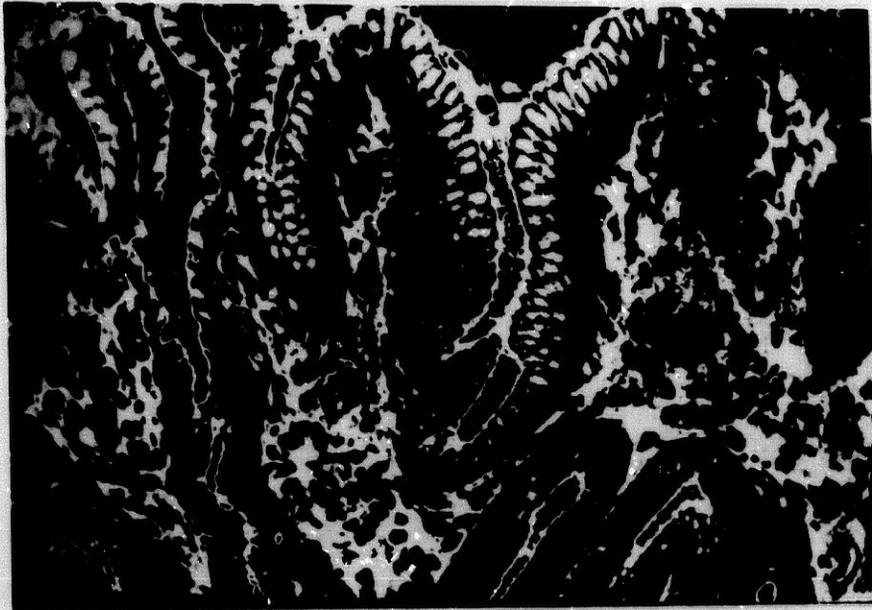


Imagen nº 4

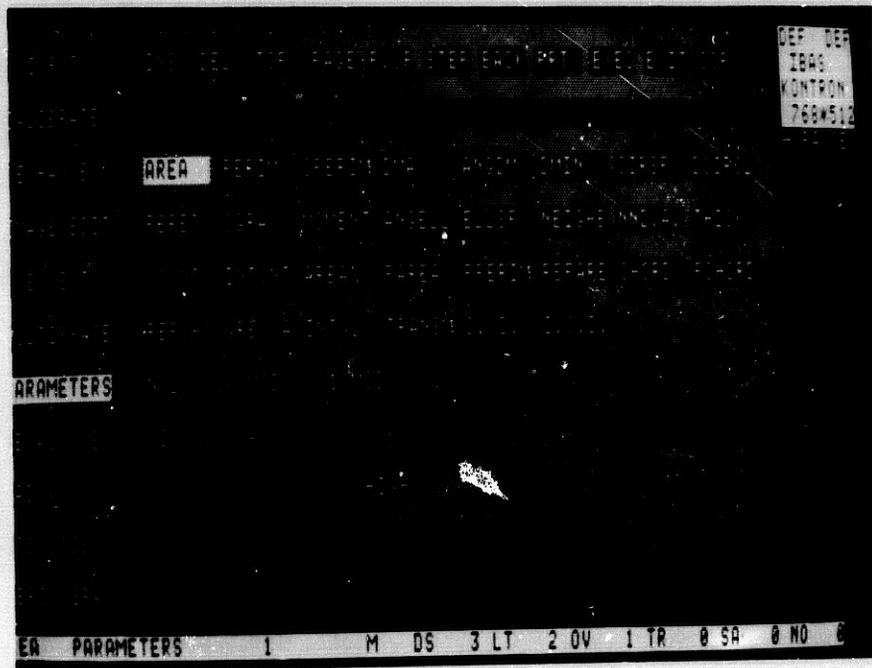


Imagen nº 5

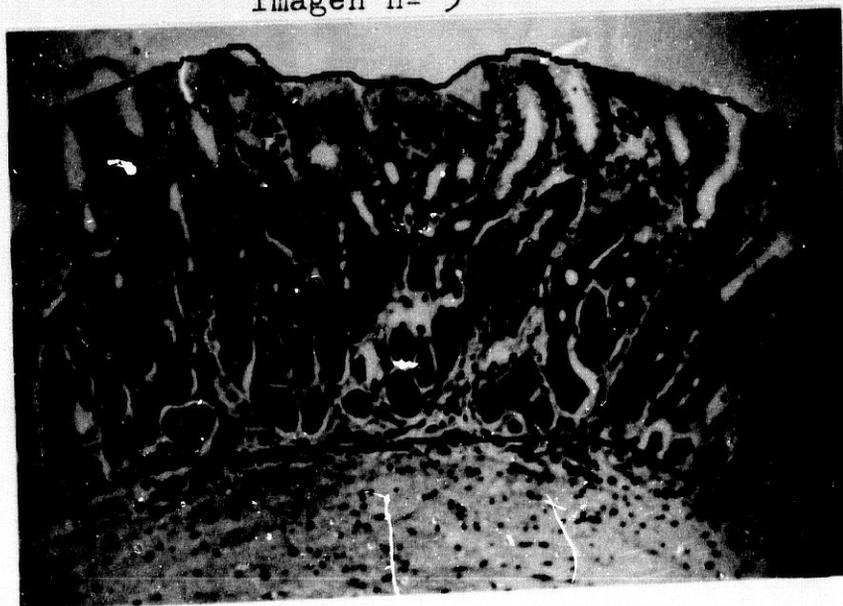


Imagen nº 6

## PROTOCOLO HISTOLOGICO

### MICROSCOPIA OPTICA

De cada sujeto se obtuvieron 3 muestras de biopsia para estudio de microscopía óptica, provenientes de cuerpo, incisura y antro gástrico las del grupo control, y de cuerpo, úlcera y antro, las de los ulcerosos. Una vez extraída la pinza de biopsia del endoscopio, se orientaron las muestras sobre papel de filtro, con la cara luminal hacia arriba y apoyadas sobre la cara de corte. Con posterioridad se incluyeron en medio de Bouin, una vez numeradas. Los bloques incluidos en parafina fueron cortados a 3  $\mu$ m de espesor y teñidos con hematoxilina-eosina y PAS-Azul alcian, según técnicas rutinarias.

Las preparaciones fueron observadas con un microscopio óptico, seleccionándose los campos más adecuados, obteniéndose imágenes a 32 aumentos y a 64 aumentos, que fueron introducidas en el procesador de imágenes mediante la cámara de TV.

Con ayuda de este último se estudiaron los siguientes parámetros morfométricos:

1. Grosor total de la mucosa
2. Profundidad de las criptas.
3. Profundidad de las glándulas.
4. Relación entre Profundidad de la cripta/Profundidad de la glándula.
5. Medida del área epitelial superficial y densidades celulares.
6. Medida del área media glandular y densidades celulares.
7. Medida del área basal glandular y densidades celulares.

Se confeccionó un programa automático de medida para los 4 primeros parámetros y otro programa para la medida de áreas y densidades celulares.

De manera manual se consignaron otra serie de parámetros que detallamos a continuación:

- A. Infiltrado inflamatorio:
- a) Polinucleares
  - b) Linfocitos
  - c) Plasmocitos
  - d) Eosinófilos
  - e) Acúmulos linfoides

Su presencia se valoró según una escala de 1 a 3, siendo 1 la presencia escasa, 2, presencia moderada y 3, presencia abundante de los anteriores.

- B. Displasia  
C. Metaplasia  
D. Hemorragia  
E. Edema intersticial  
F. Neoangiogénesis

Cada muestra de biopsia fue valorada en términos de diagnóstico histológico usando la siguiente clasificación:

- A. Gastritis de cuerpo  
B. Gastritis antral
- a) Gastritis aguda
  - b) Gastritis crónica
1. Superficial
  2. Leve
  3. Atrófica intensa
  4. Metaplasia intestinal

## Pacientes, Material y Métodos

### ARCHIVO DE DATOS E INFORMACION:

Los resultados de las medidas automatizadas fueron transferidos electrónicamente a un ordenador personal (PC-AT) de 1.2 MB de RAM y unidad masiva de archivo en disco fijo de 70 MB, incorporándose a un fichero de base de datos y tratándose matemáticamente mediante una hoja de cálculo electrónica, integrados ambos en el programa Open Access II, versión 1986 (Software Products International Ibérica S.A.). El tratamiento estadístico se realizó con los programas SPSS-PC y Statgraphics (STSC, Inc. 1985).

### PROCESO DE IMAGENES:

A continuación detallamos la metodología seguida en el proceso de imágenes de microscopía óptica, para la automatización de las medidas morfométricas.

Se han desarrollado dos programas de medida, el primero destinado a la obtención de medidas lineales expresadas en micras, y el segundo, para el análisis de áreas y densidades celulares, los cuales pasamos a describir:

#### MEDIDAS LINEALES

Se estudian los siguientes parámetros:

- A. Grosor total de la mucosa.
- B. Profundidad de las criptas.
- C. Profundidad de las glándulas.
- D. Grosor de la zona media glandular.
- E. Grosor de la zona basal glandular.

El procesador de imágenes adquiere la imagen procedente del microscopio, la digitaliza, y la graba en memoria. Una

vez almacenada se normaliza en la escala de grises para evitar variaciones densitométricas procedentes del proceso de captación.

Esta primera fase no requiere un proceso de identificación automática de estructuras dada la irregularidad de su forma, procediéndose a la identificación interactiva de los puntos de referencia: borde epitelial superficial externo, puntos de transición entre el epitelio de las criptas y el de las glándulas, y zona basal de la mucosa en la frontera con la muscularis mucosae. Estos puntos de referencia son medidos en cinco lugares en cada ejemplar para minimizar el error estadístico. El campo de estudio definido corresponde al total de la imagen.

Una vez marcados los puntos de referencia para cada parámetro, el procesador de imágenes proporciona las coordenadas X e Y de cada punto, las cuales son archivadas en un fichero de datos, que permite su tratamiento matemático para la obtención de la distancia entre puntos en pixels, que son convertidos a micras mediante la multiplicación por una constante, obtenida mediante el análisis de una rejilla graduada, y que con posterioridad son tratadas estadísticamente.

A continuación presentamos el estudio real de una muestra, sirviendo como ejemplo del proceso antes descrito.

La imagen nº 6 muestra un espécimen de cuerpo gástrico, en el que se han marcado cuatro hileras de puntos: la superior corresponde al borde epitelial, la segunda, a la separación entre criptas y glándulas, la tercera, a la separación entre la zonas media y basal de las glándulas, y la inferior al borde basal limitante con la muscularis mucosae. Las distancias entre estas hileras son estimadas en 5 puntos.

## Pacientes, Material y Métodos

La distancia entre las hileras superior e inferior representa el grosor total de la mucosa. La distancia entre la hilera superior y la segunda, la profundidad de las criptas. La distancia entre la segunda y la inferior, la profundidad de las glándulas. Las distancias entre la segunda y tercera, el grosor de la zona media glandular, y la distancia entre las hileras tercera e inferior, el grosor de la zona basal glandular.

### MEDICION DE AREAS

Este programa pretende cuantificar el tamaño de las distintas zonas con un papel fisiológico definido en las muestras de biopsia y estimar la densidad celular parenquimatosa frente al estroma en cada una de estas áreas.

A nivel del cuerpo gástrico es posible diferenciar tres zonas:

- I. Una zona epitelial superficial. Está constituida por el epitelio de revestimiento de las criptas.
- II. Una zona glandular media, ocupada sobre todo, por células parietales de citoplasma claro, abundante y núcleo central. Se disponen en glándulas bastante rectas, en cortes bien orientados.
- III. Una zona glandular basal, fronteriza con la muscularis propia, en la que se ubican las células principales formando glándulas muy tortuosas. Los citoplasmas de estas células son más oscuros y los núcleos se sitúan basalmente con respecto a la luz de la glándula.

En el antro sólo es posible diferenciar dos zonas celulares, la superficial, ocupada por el epitelio criptal, y la glandular, en la que se encuentran de células mucosas antrales.

Los pasos en la medición de las áreas son los siguientes:

Entrada de la imagen procedente del microscopio óptico a través de la cámara de TV. Una vez normalizados los niveles de grises se obtiene la imagen de trabajo, o imagen gris en memoria (imagen nº 7).

Con posterioridad se delimitan, por medio de un lápiz óptico sobre una tarjeta digitalizadora, cada una de las áreas celulares (imagen nº 8).

El campo de la imagen no incluido en la delimitación se borra. La imagen así obtenida contiene solamente las zonas seleccionadas para estudio (imagen nº 9), sobre las cuales se puede volver a introducir la imagen histológica (imagen nº 10).

Cada una de estas regiones se mide automáticamente obteniéndose los parámetros siguientes:

- A. Area global en pixels.
- B. Fracción de área: es el porcentaje de área de una zona concreta, frente al área global de la mucosa. La suma de las fracciones de área de todas las zonas de la mucosa es, lógicamente, el 100%.
- C. Densidad celular: mediante diferenciación densitométrica, se obtiene el área celular de cada zona frente al estroma. Para la realización de este punto es de gran ayuda el uso de tinciones que marquen fuertemente las células

## Pacientes, Material y Métodos

epiteliales o parenquimatosas. Así se obtiene el porcentaje del área que ocupa el componente celular en cada zona o densidad celular.

Los datos paramétricos obtenidos son incorporados a una base de datos y tratados estadísticamente.

A continuación presentamos el procesado por este programa de dos especímenes, uno de cuerpo gástrico (imágenes nº 11 a 19) y otro de antro gástrico (imágenes nº 20 al 27).

### Muestra de cuerpo gástrico:

Imagen nº 11: Selección del área epitelial. Medida del área.

Imagen nº 12: Introducción de la imagen histológica correspondiente a esta zona, y elección del nivel de gris de las células epiteliales.

Imagen nº 13: Aislamiento de la zona ocupada por el componente celular epitelial. Medida del área ocupada por el componente celular epitelial.

Imagen nº 14: Selección del área media (ocupada sobre todo por células parietales).

Imagen nº 15: Introducción de la imagen histológica y elección del nivel de gris de las células parietales.

Imagen nº 16: Aislamiento de la zona ocupada por el componente celular parietal.

Imagen nº 17: Selección del área basal (ocupada sobre todo por células principales).

Imagen nº 18: Introducción de la imagen histológica y elección del nivel de gris de las células principales.

Imagen nº 19: Aislamiento de la zona ocupada por el componente celular principal.

### Muestra de antro gástrico:

Imagen nº 20: Imagen gris en memoria después de su captación por la cámara de TV.

Imagen nº 21: Delimitación de las 2 áreas celulares del antro: el área epitelial y el área glandular basal.

Imagen nº 22: Medida de ambas áreas celulares. Las zonas no comprendidas en la delimitación han sido borradas.

Imagen nº 23: Introducción de la imagen histológica.

Imagen nº 24: Selección del área epitelial. Medida del área. Introducción de la imagen histológica correspondiente a esta zona, y elección del nivel de gris de las células epiteliales.

Imagen nº 25: aislamiento de la zona ocupada por el componente celular epitelial.

Imagen nº 26: Selección del área basal (ocupada sobre todo por células mucosas antrales). Introducción de la imagen histológica y elección del nivel de gris de las células mucosas.

Imagen nº 27: Aislamiento de la zona ocupada por el componente celular mucoso.



Imagen nº 7



Imagen nº 8

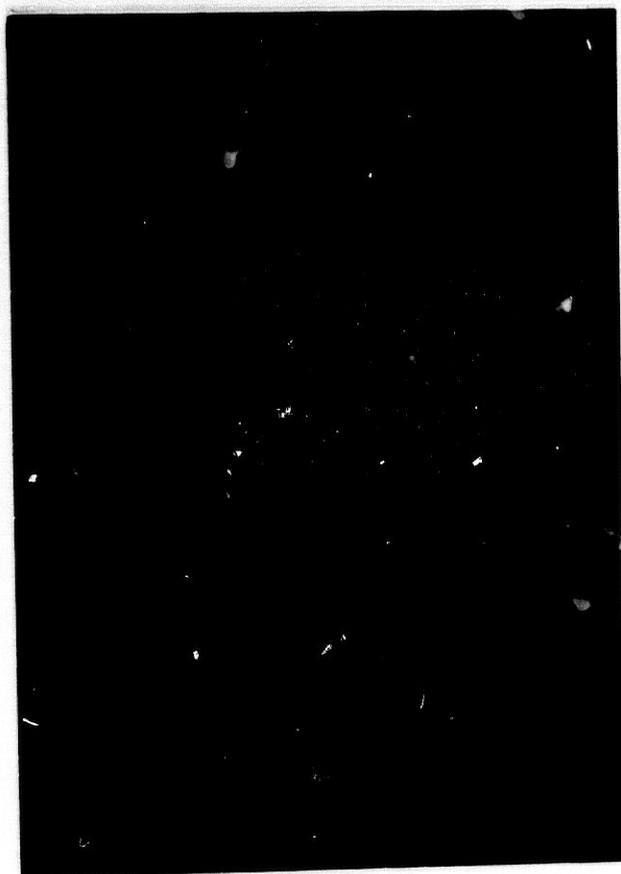


Imagen nº 9

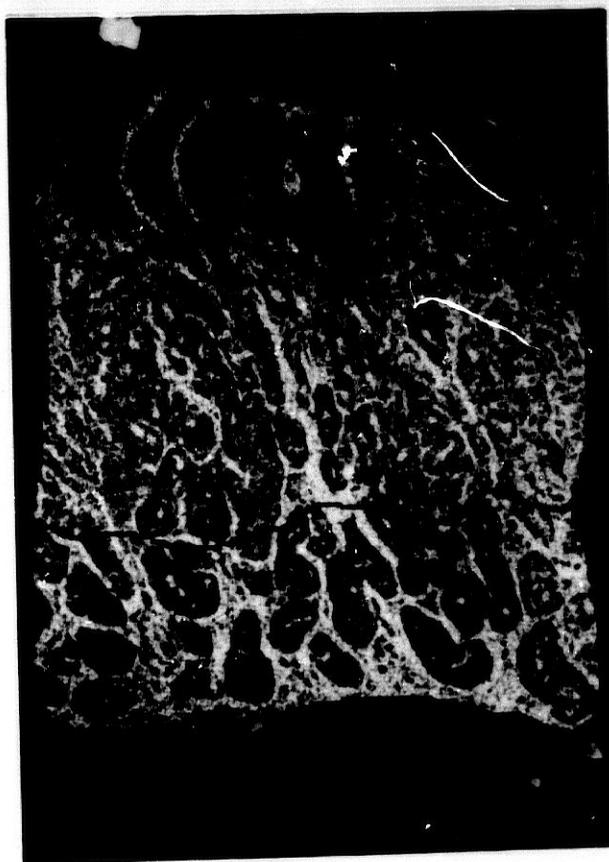


Imagen nº 10



Imagen nº 11



Imagen nº 12



Imagen nº 13



Imagen nº 14

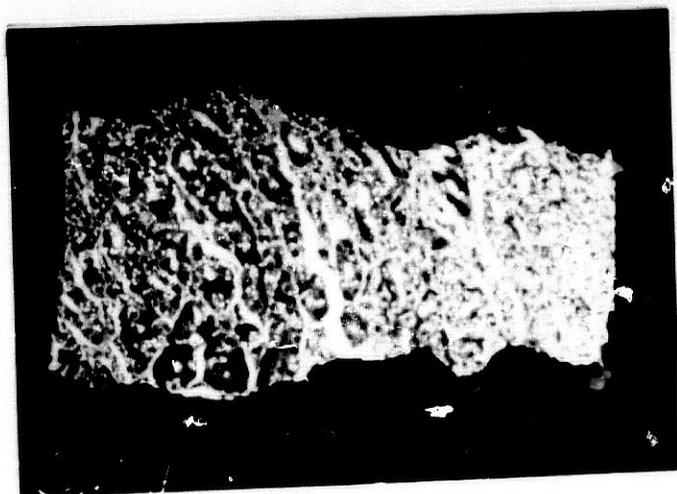


Imagen nº 15

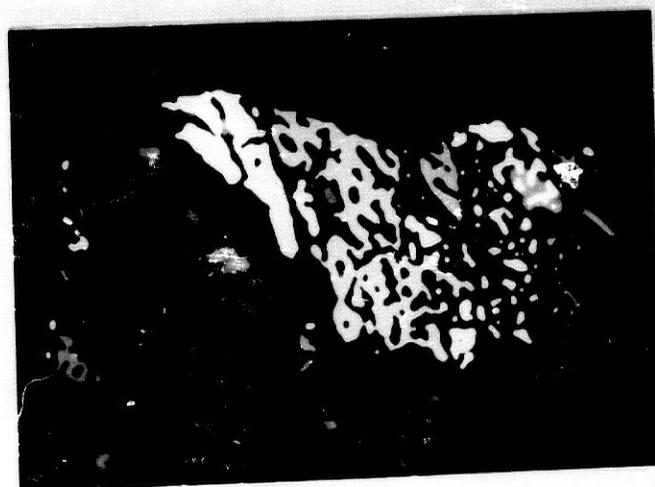


Imagen nº 16

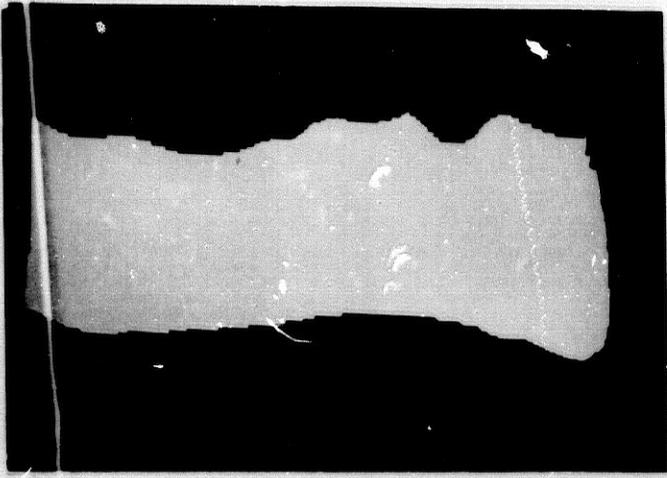


Imagen nº 17

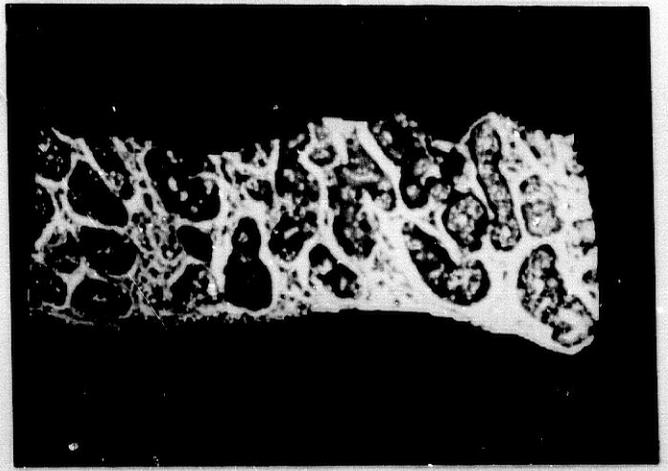


Imagen nº 18

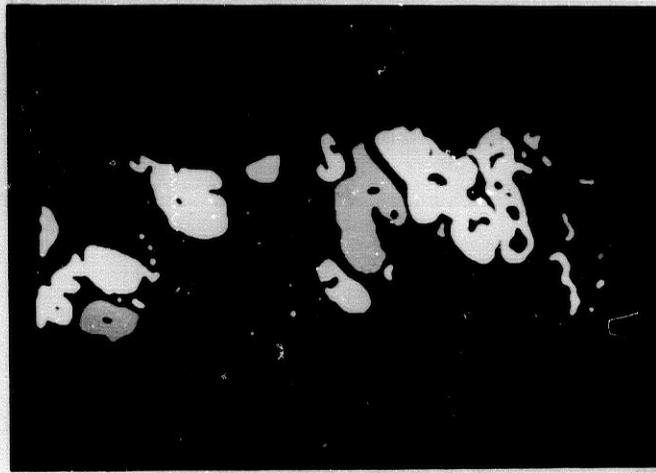


Imagen nº 19

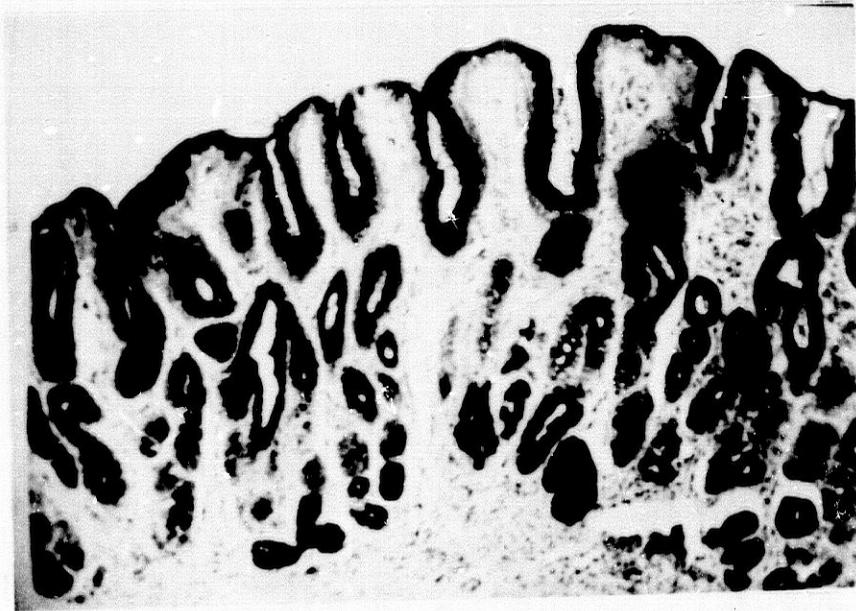


Imagen nº 20

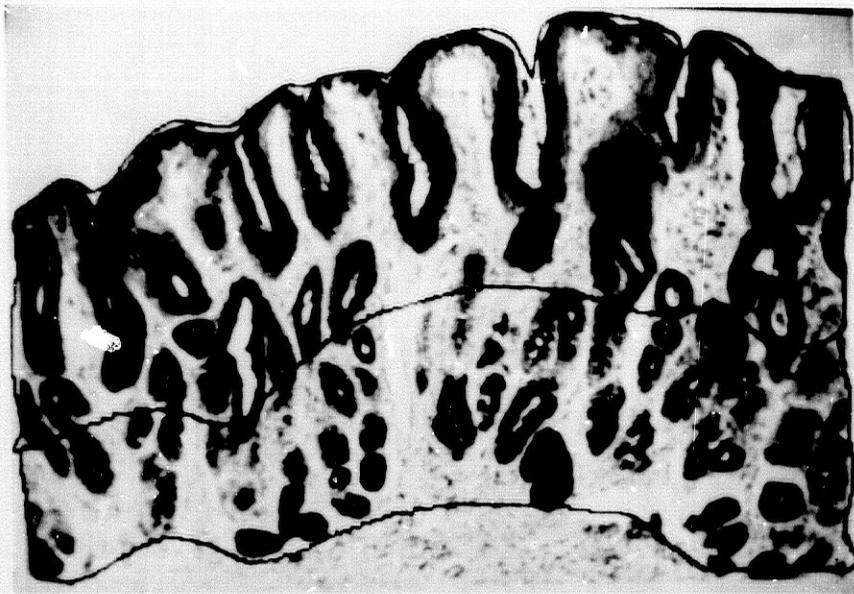


Imagen nº 21



Imagen nº 22



Imagen nº 23



Imagen nº 24

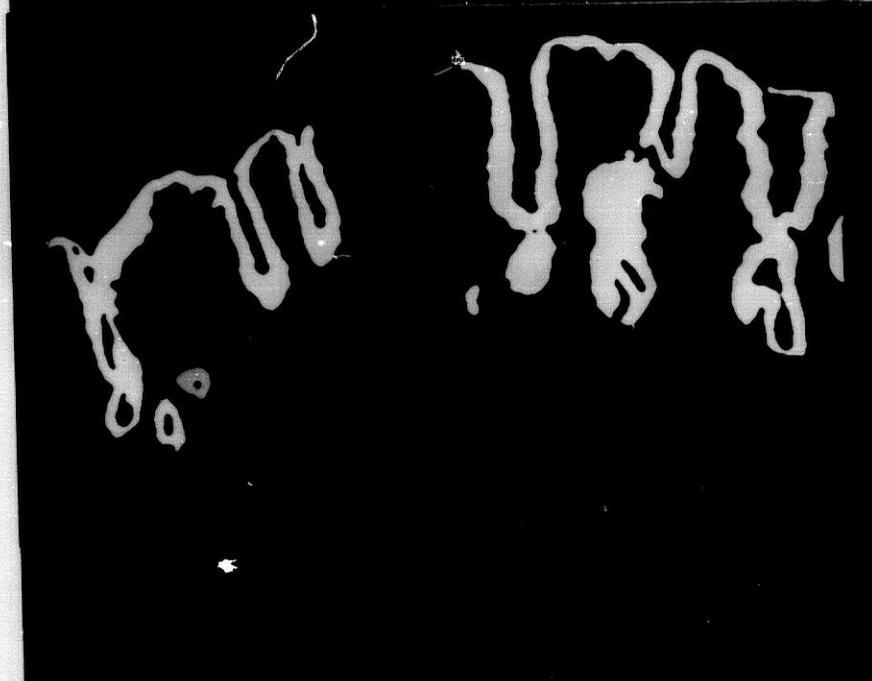


Imagen nº 25

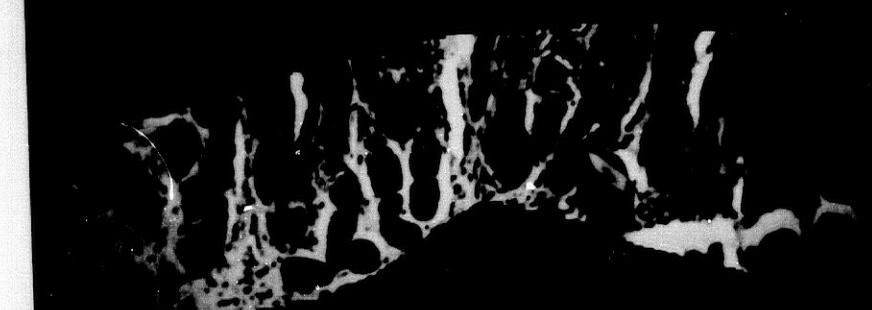


Imagen nº 26



Imagen nº 27

INMUNOHISTOQUIMICA

CELULAS G ANTRALES:

La cuantificación de la población de células G antrales productoras de gastrina se estimó con ayuda de medios inmunohistoquímicos.

De los bloques histológicos obtenidos para microscopía óptica de la zona antral se procesaron unos cortes para su marcaje con anticuerpos de ratón frente a gastrina humana (suero de conejo anti-gastrina DAKO A-568, Dakopatts, Glostrup, Dinamarca).

Este antisuero reacciona con las formas no sulfatada (I) y sulfatada (II) de gastrina-17 y gastrina-34, pudiendo dar reacciones cruzadas con el octapéptico de la colecistoquinina.

Se realizó su marcaje con la técnica de peroxidasa-antiperoxidasa. Las células que captaron el anticuerpo fueron consideradas células G.

Su cuantificación se realizó con la ayuda del Analizador de Imágenes IBAS 2000, obteniéndose los siguientes parámetros:

1. Area de mucosa ocupada por la muestra.
2. Densidad celular de la zona glandular antral.
3. Densidad celular de células G en la zona glandular antral.
4. Número de células G por mm<sup>2</sup> de mucosa antral.

## MICROSCOPIA ELECTRONICA

De cada sujeto se obtuvieron muestras de biopsia para estudio por microscopía electrónica de transmisión, procedentes del cuerpo gástrico.

Las muestras fueron orientadas sobre papel de filtro y fijadas en glutaraldehído al 2.5 % durante 6 horas, fijándose con posterioridad en  $\text{OsO}_4$  al 2%, deshidratadas en gradientes de acetonas, y contrastadas con acetato de uranilo al 2%, incluidas en óxido de propileno-resina durante 2 horas y resina pura.

En cortes semifinos de 1  $\mu\text{m}$  de espesor teñidos con azul de toluidina, se seleccionaron las áreas que contenían células parietales o células de gastrina para cortes ultrafinos de 50 nm, realizados con cuchilla de diamante y teñidos con uranil acetato al 1%. Las secciones se examinaron en un microscopio electrónico de transmisión ZEISS EM 10C (Carl Zeiss, Oberkochen, República Federal de Alemania), obteniéndose imágenes a 2.500 y 5000 aumentos.

De las secciones mucosas de cuerpo gástrico, se tomaron 20 imágenes de células parietales por cada sujeto, bien orientadas, con una superficie nuclear que excediera el 10% de la superficie total de la célula.

Las imágenes obtenidas directamente a través de una cámara de televisión conectada al microscopio electrónico, fueron grabadas con la ayuda de un vídeo digital de alta resolución. Esto ha permitido un gran ahorro económico y facilidad de manejo del abundante material iconográfico obtenido. Desde el vídeo, las imágenes eran transmitidas al procesador de imágenes para ser sometidas a los estudios morfométricos, y desde éste se enviaban los resultados

a un ordenador personal para formar parte de una base de datos, mediante código de comunicaciones via RS-232.

### PROCESO Y ANALISIS DE LA IMAGEN

Las imágenes de vídeo fueron digitalizadas con el procesador IBAS 2000, estudiándose los siguientes parámetros:

- a. Superficie celular ( $\mu\text{m}^2$ )
- b. Superficie del núcleo ( $\mu\text{m}^2$ )
- c. Superficie del citoplasma ( $\mu\text{m}^2$ )
- d. Relación núcleo/citoplasma
- e. Superficie de los canalículos intracitoplasmáticos ( $\mu\text{m}^2$ ).
- f. Superficie del área mitocondrial.
- g. Porcentaje de células parietales en actividad.
- h. Porcentaje de células parietales en reposo.
- i. Porcentaje de células parietales intermedias.

La imagen gris en memoria procedente del vídeo es contrastada, realizada con un filtro y normalizada en la escala de grises, siendo sometida, con posterioridad a 4 tipos de mediciones:

#### 1. MEDIDA DE LA SUPERFICIE CELULAR:

El contorno de la célula (imagen nº 28) se delimita con ayuda de un ratón electrónico, eliminándose el resto de la imagen (imagen nº 29). El procesador analiza la superficie de la célula y su contorno (imagen nº 30).

## Pacientes, Material y Métodos

### 2. MEDIDA DE LA SUPERFICIE NUCLEAR

Se hace entrar de nuevo la imagen binaria y se delimita con el ratón el contorno nuclear. A continuación se elimina toda la imagen que no corresponde a la superficie nuclear (imagen nº 31), realizándose automáticamente la medida del área nuclear (imagen nº 32).

La superficie citoplasmática se calcula restando el valor de la superficie nuclear al de la superficie celular. La relación núcleo-citoplasmática se calcula dividiendo la superficie citoplasmática por la superficie nuclear.

### 3. MEDIDA DEL AREA DE LOS CANALICULOS

Terminado el proceso anterior, se reintroduce la imagen binaria, excluyéndose de ella el área extracelular y el área nuclear, para mantener exclusivamente la superficie citoplasmática (imagen nº 33). Sobre ésta se hace una discriminación en la escala de grises para seleccionar el nivel más bajo, que corresponde a las áreas claras del interior de los canalículos y tubulovesículas, comprobándose la correlación entre el nivel de grises escogido y el área canalicular buscada (imagen nº 34).

A continuación se aíslan las estructuras buscadas del resto de la imagen (imagen nº 35) y se calcula el área y perímetro de cada una de ellas.

### 4. MEDIDA DEL AREA MITOCONDRIAL

En la célula parietal, el área no ocupada por el sistema canalicular

o por las mitocondrias es muy pequeña y, a la hora del cálculo, puede ser despreciada. Las mitocondrias tienen una alta densidad óptica que permite fácilmente su identificación como área. El proceso es común con el punto anterior hasta conseguir el aislamiento de la superficie del citoplasma de la célula (imagen nº 33). En este caso, la discriminación se hace en los niveles altos de grises, excluyendo el nivel más alto que se corresponde con artefactos, defectos de tinción o cuerpos de degeneración intracelular (imagen nº 36). Las estructuras seleccionadas son aisladas del resto de la imagen (imagen nº 37), midiéndose el contorno y área de cada una de ellas. La suma del área mitocondrial y el área canalicular se aproxima al área citoplasmática.

Se considera que una célula parietal está en estado de reposo (imagen nº 38) cuando la luz canalicular está cerrada, hay escasos microvilli y aparecen numerosas tubulovesículas intracelulares (imagen nº 39). Se considera en estado secretorio o de actividad (imágenes nº 40 y 41), cuando presenta un aumento patente de la luz intracanalicular, hay escasas tubulovesículas y aparecen microvellosidades (imagen nº 42). Se considera intermedia, cuando presenta características mixtas. (imagen nº 43).

### APRECIACION SUBJETIVA

Paralelamente a la obtención de los parámetros morfométricos, cada célula parietal estudiada fue clasificada independientemente por dos observadores según el estado de actividad o reposo, n<sup>o</sup> todo que servía de control al sistema electrónico.



Imagen nº 28

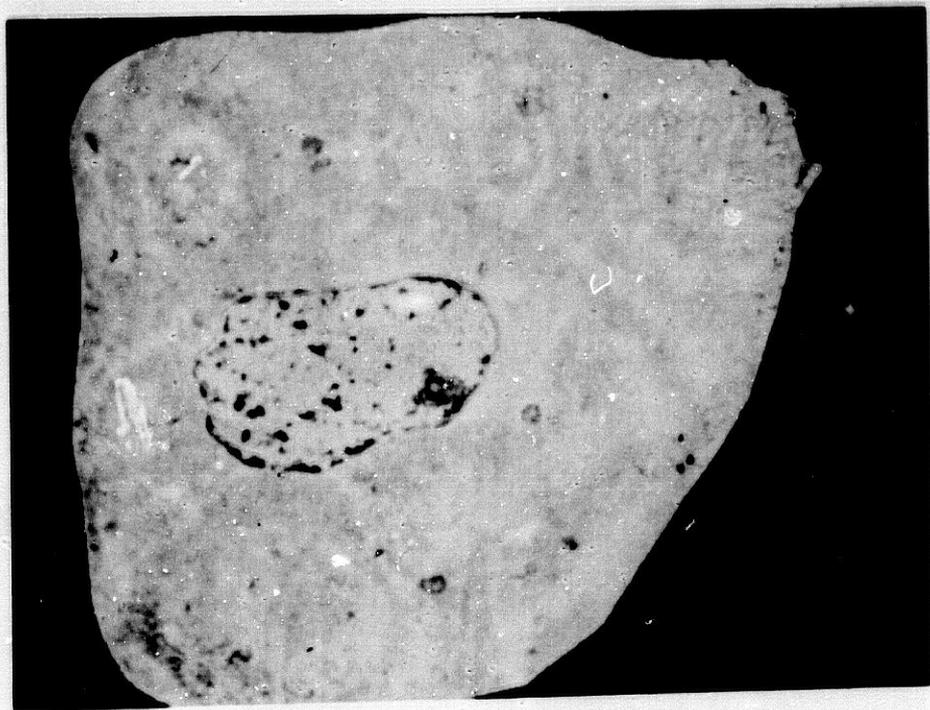


Imagen nº 29

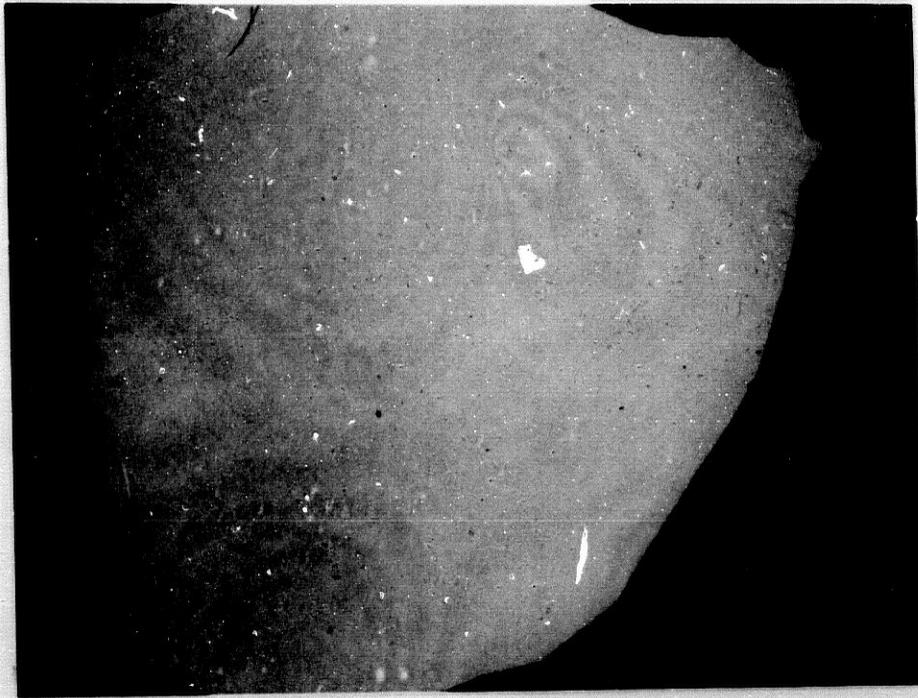


Imagen nº 30



Imagen nº 31

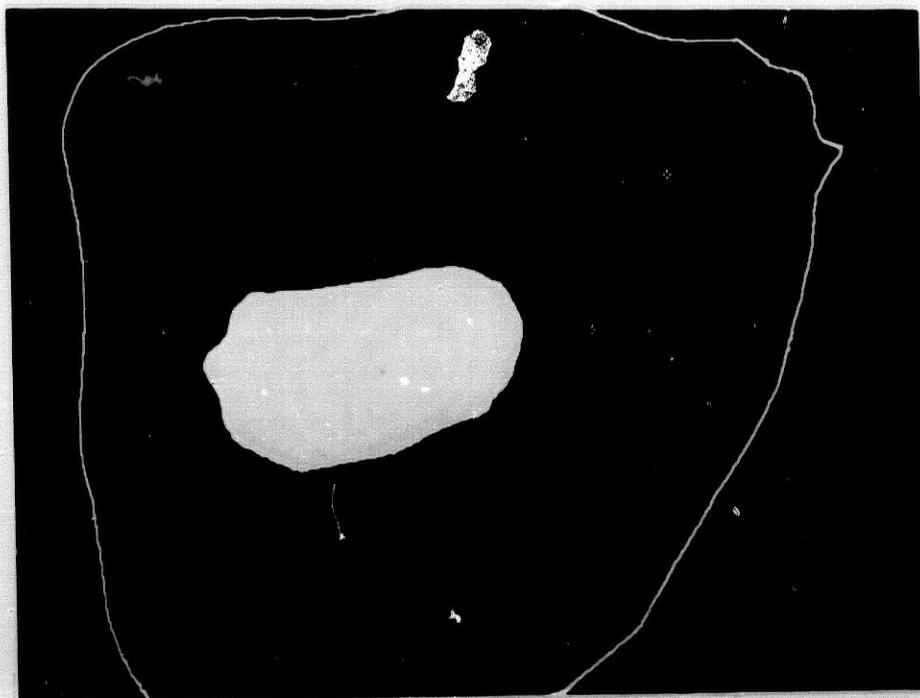


Imagen nº 32

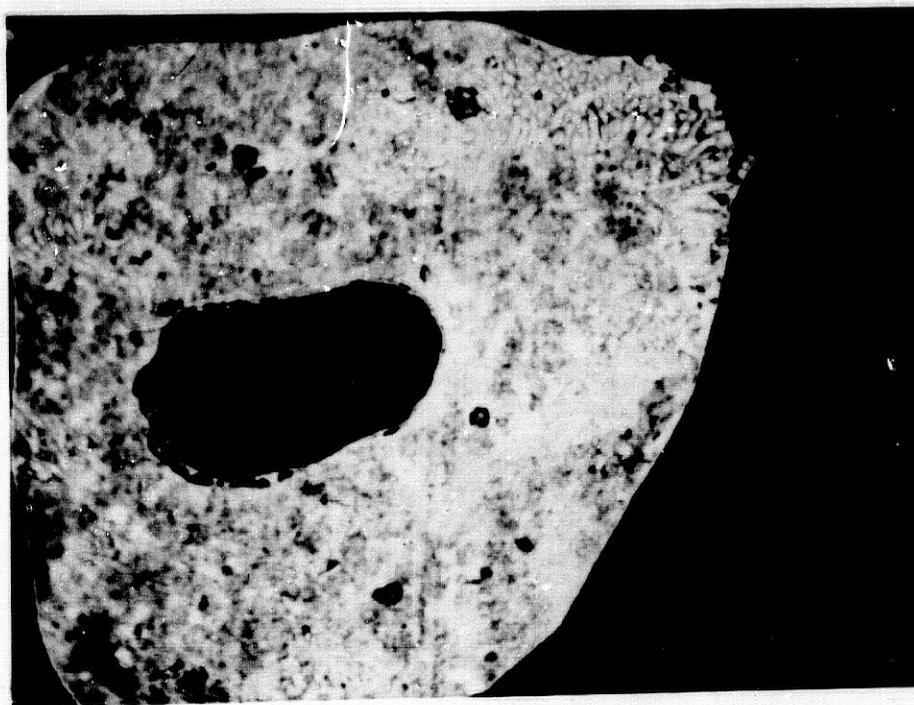


Imagen nº 33

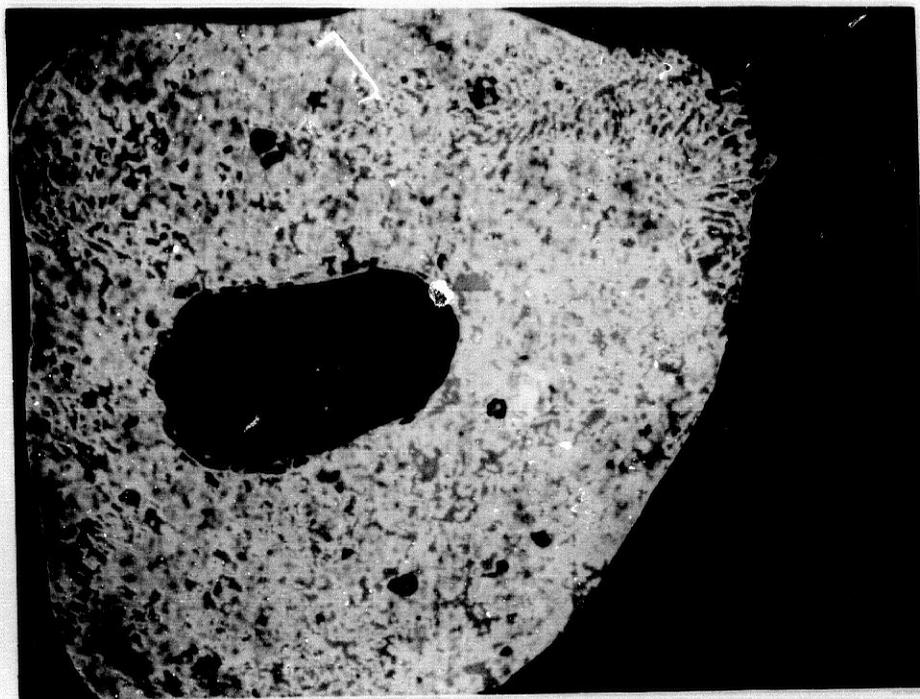


Imagen nº 34

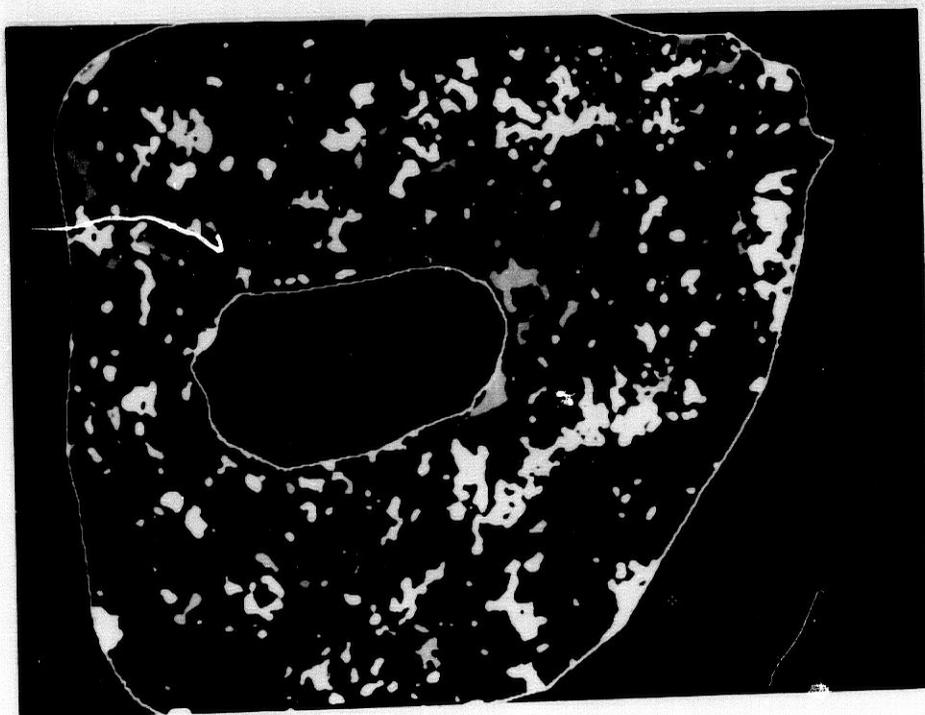


Imagen nº 35



Imagen nº 36

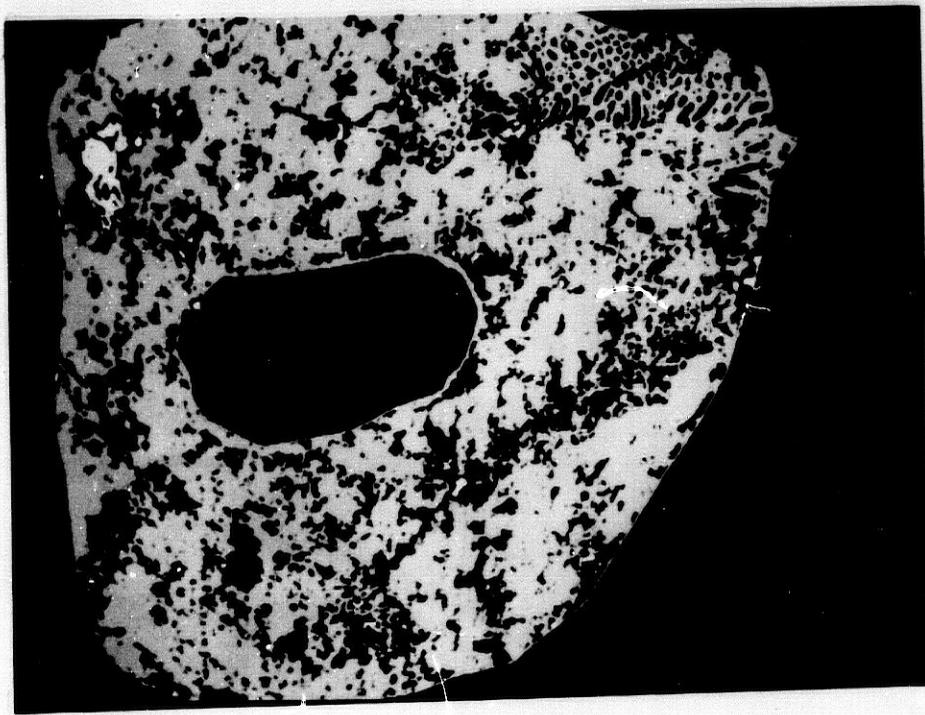


Imagen nº 37



Imagen nº 38 (3.500x)

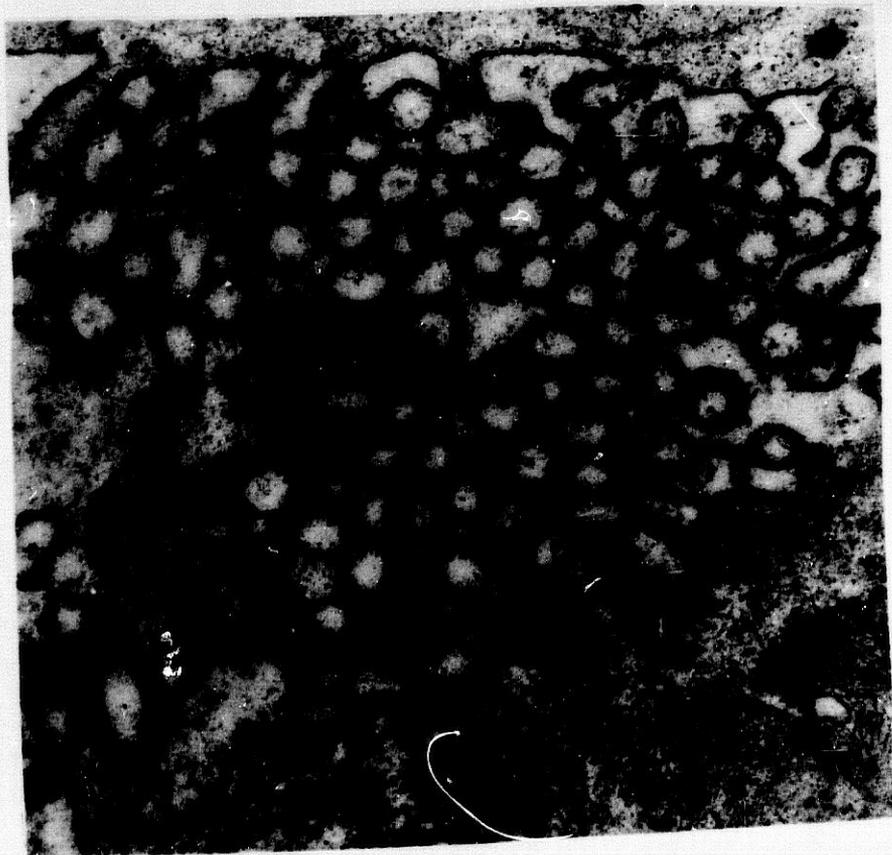


Imagen nº 39 (20.000x)

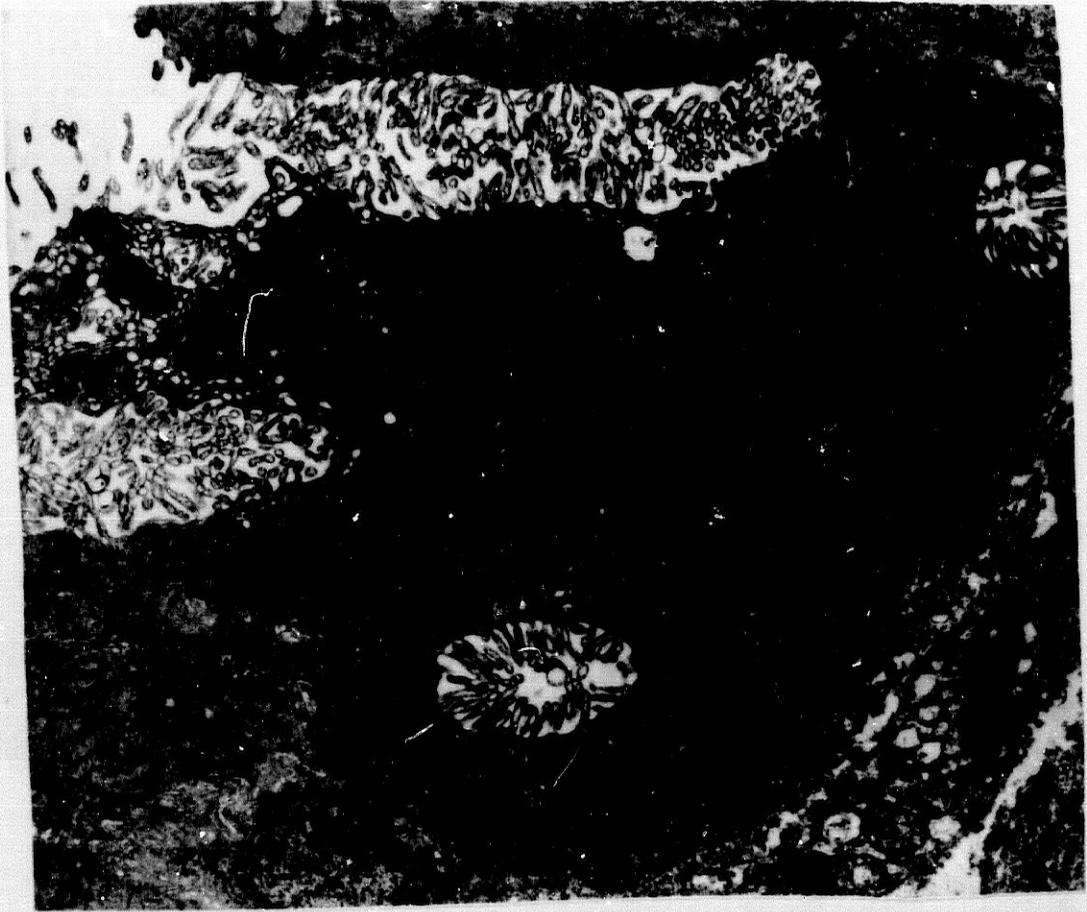


Imagen nº 40 (3.500x)



Imagen nº 41 (1.500x)



Imagen nº 42 (7.500x)

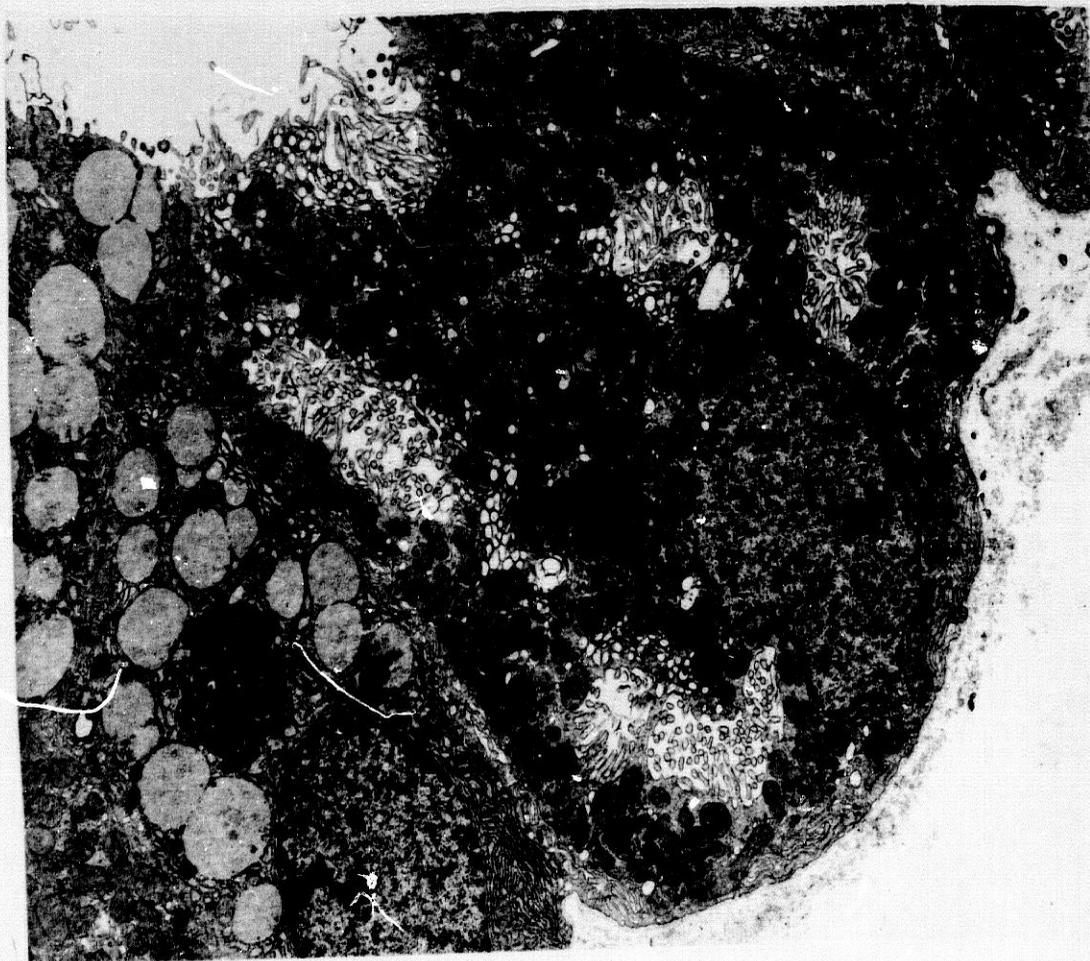


Imagen nº 43 (3.500x)

RESULTADOS

## Resultados

### PROTOCOLO CLINICO

Formaron parte del presente estudio 30 sujetos divididos en tres grupos diferentes de 10 individuos cada uno: Grupo de sujetos control, aquejados de dolencias digestivas inespecíficas (dispepsia no orgánica), en los cuales la endoscopia digestiva alta no evidenció alteraciones macroscópicas, y con hallazgos histológicos normales; grupo de pacientes ulcerosos gástricos; y grupo de pacientes ulcerosos duodenales.

#### EDAD Y SEXO

De los 30 sujetos, 19 eran varones y 11 hembras (Tabla nº 1), con edades comprendidas entre 17 y 79 años. En la Tabla nº 2 se recoge la distribución de los tres grupos de sujetos experimentales por edades y sexos. El grupo control incluía sujetos más jóvenes (media de 40 años) que los grupos de ulcerosos (media de 56 y 58 años respectivamente), sin alcanzar diferencias significativas.

#### PROTOCOLO CLINICO

El dolor fué el síntoma clínico más frecuente en todos los grupos, localizándose en epigastrio en la mayoría de los casos. En la mitad de los pacientes ulcerosos duodenales, el dolor duraba media hora, y en el 80% de los casos duraba menos de una hora. En el grupo control, formado por sujetos afectados de dispepsia no orgánica, el 40 % presentaba dolor mantenido durante más de tres horas. La presencia de dolor nocturno fué similar en todos los grupos (30 %).

Los vómitos eran un signo frecuente en ambos grupos de ulcerosos (70% y

60%, respectivamente), presentándose en un 30 % en el grupo control.

La distensión abdominal era un síntoma constante en el grupo control, afectando a poco más de la mitad de los pacientes ulcerosos (60%).

El 30 % de los ulcerosos gástricos había presentado un cuadro de hemorragia digestiva alta, sólo presente en el 10 % de los ulcerosos duodenales y ausente en el grupo control.

El 60 % de los ulcerosos duodenales tenía antecedentes familiares de ulcus, cifra que descendía al 40 % en los ulcerosos gástricos, mientras que en el grupo control ningún paciente presentó tal antecedente.

En el grupo de ulcerosos duodenales había un 60 % de fumadores de más de 20 cigarrillos por día, cifras que descendían al 50 % en los ulcerosos gástricos, y al 10 % en el grupo control. El 20 % de los ulcerosos duodenales era bebedor de más de 150 gr. de alcohol por día, cifra no alcanzada en los grupos restantes.

La ingesta previa de fármacos agresores de la mucosa gástrica, principalmente antiinflamatorios no esteroideos, fué similar y poco relevante en todos los grupos. El padecimiento concomitante de otras enfermedades generales fué también, similar en todos los grupos.

Un solo paciente ulceroso duodenal había sido intervenido quirúrgicamente con anterioridad, habiéndose realizado una sutura simple por perforación del ulcus.

Resultados

SEXO	GRUPO CONTROL	U. GASTRICA	U. DUODENAL
Nº CASOS	10	10	10
VARONES	4	7	8
HEMRAS	6	3	2

TABLA Nº 1

EDAD Y SEXO	GRUPO CONTROL		U. GASTRICA		U. DUODENAL	
	VARONES	HEMRAS	VARONES	HEMRAS	VARONES	HEMRAS
<30	2	2	0	0	2	0
30-39	0	1	2	0	0	0
40-49	0	2	1	0	0	0
50-59	0	1	4	0	3	2
60-69	2	0	0	1	3	0
>70	0	0	0	2	0	0
TOTAL	4	6	7	3	8	2

TABLA Nº 2

## Resultados

DATOS CLINICOS	GRUPO CONTROL	U.GASTRICA	U.DUODENAL
	%	%	%
DOLOR	100	90	90
LOCALIZ. EPIGASTRICA	90	80	80
DURACION:			
< ½ h	20	30	<u>50</u>
½-1 h	20	10	30
1-3 h	20	30	10
>3 h	<u>40</u>	20	0
DOLOR NOCTURNO	30	30	30
PIROSIS	40	40	40
VOMITOS	30	<u>70</u>	<u>60</u>
DISTENSION ABDOMINAL	<u>100</u>	60	60
HEMORRAGIA	0	<u>30</u>	10
ANTECEDENTES FAMILIARES	0	40	<u>60</u>
TABAQUISMO ≥ 20 cig/día	10	<u>50</u>	<u>60</u>
ALCOHOL ≥ 150 gr/día	0	0	<u>20</u>
FARMACOS AGRESORES	10	30	30
ENFERMEDADES GENERALES	30	40	30
CIRUGIA PREVIA	0	0	10

TABLA Nº 3

Los datos clínicos están recogidos, como porcentajes, en la tabla nº 3.  
Los hallazgos más relevantes de cada grupo aparecen resaltados.

### ALTERACIONES ANALITICAS

En el grupo control se detectó un caso de anemia crónica debida a pérdidas de origen ginecológico, una diabetes mellitus insulino-dependiente que se manifestaba por hiperglucemia y glucosuria, y un caso de elevación de la LDH secundario a un infarto agudo de miocardio.

En el grupo de úlcera gástrica, dos pacientes presentaban anemia secundaria a cuadros de hemorragia digestiva alta (H.D.A.) de causa ulcerosa, uno de los cuales se acompañaba de leucocitosis y

elevación de la LDH. En un caso había hipercalcemia de origen desconocido.

Entre los ulcerosos duodenales había dos casos de macrocitosis en relación con su alcoholismo, un sujeto presentaba uremia elevada por un cuadro de H.D.A., y en dos casos había hipercolesterolemia.

Estos datos están recogidos en la Tabla nº 4.

Resultados

ALTERACIONES ANALITICAS	GRUPO CONTROL	U.GASTRICA	U.DUODENAL	CAUSA
ANEMIA	1*	2**		* Anemia crónica ** H.D.A.
MACROCITOSIS			2*	* Alcoholismo
LEUCOCITOSIS		1*		* H.D.A.
UREMIA			1*	* H.D.A.
>> COLESTEROL			2	
HIPERGLUCEMIA	1*			* Diabetes Mellitus
HIPERCALCEMIA		1		
>> LDH	1*	1**		* Infarto miocardio ** H.D.A.

TABLA Nº 4

## Resultados

### ESTUDIO DE LA SECRECIÓN ACIDA GASTRICA

La secreción gástrica se obtuvo mediante sondaje nasogástrico y aspiración continua según la técnica descrita por KAY (1953). Se estudió la secreción basal en una hora completa (BAO), y tras estimulación con pentagastrina a dosis de 6 µg/kg de peso i.a., se recogió la secreción gástrica estimulada durante una hora, calculándose las cifras de MAO y PAO.

En la tabla nº 5 se presentan los resultados de la secreción ácida basal y estimulada, estimados por los parámetros BAO, MAO y PAO, en los tres grupos experimentales.

La gastrinemia basal se determinó por RIA, en muestras de suero obtenidas en ayunas, a primera hora de la mañana, justo antes de comenzar el quimismo.

PARAMETRO	GRUPO CONTROL	U. GASTRICA	U. DUODENAL
BAO	2.6 ± 1.9	2.2 ± 1.2	3.5 ± 1.7
MAO	13.9 ± 8.3	17.6 ± 3.9	30.6 ± 11 *
PAO	17.2 ± 9.6	24.1 ± 5.0	36.1 ± 11.1 *
GASTRINA	49.5 ± 24.6	46.3 ± 15.4	51.1 ± 19.8

\* diferencias significativas para  $p=0.05$  entre u.duodenal y el resto de sujetos.

TABLA Nº 5

## Resultados

Los datos anteriores fueron sometidos a un análisis estadístico que incluía análisis de varianza, test de comparación de medias y test de correlación.

No se encontraron diferencias significativas entre los valores de BAO en los diferentes grupos, si bien la media del grupo de ulcerosos gástricos era ligeramente inferior a la del grupo control, y la media del grupo de ulcerosos duodenales era algo superior al mismo (Gráfico nº 1).

Tanto MAO (Gráfico nº 2), como PAO (Gráfico nº 3), fueron significativamente

más altos en los ulcerosos duodenales que en el resto de sujetos.

Los ulcerosos gástricos cabalgaban entre ambos grupos, sin obtener diferencias significativas con el grupo control.

En los duodenales alcanzaban significación estadística los tests de comparación de medias, pero existía un gran solapamiento entre valores de ambos grupos de ulcerosos, al considerar los intervalos de confianza de las medias al 95%, tanto en MAO (Gráfico nº 4) como en PAO (Gráfico nº 5).

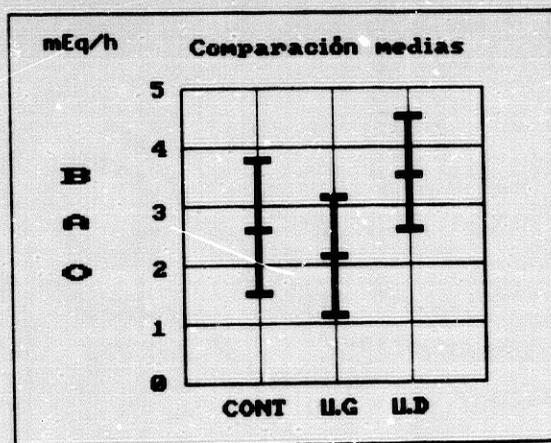


GRAFICO Nº 1

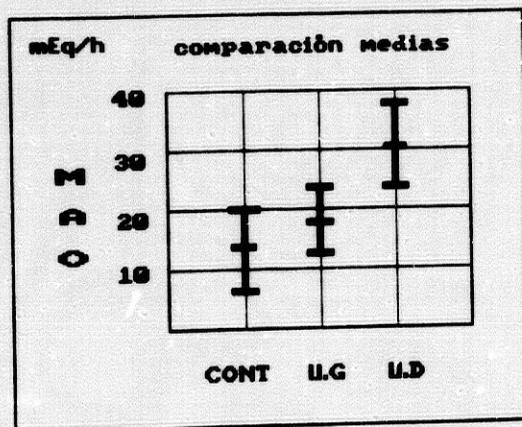


GRAFICO Nº 2

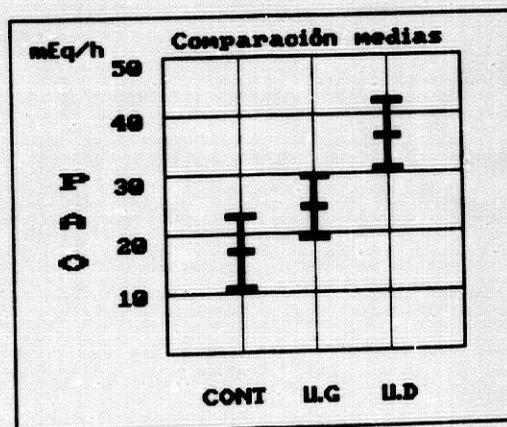


GRAFICO Nº 3

## Resultados

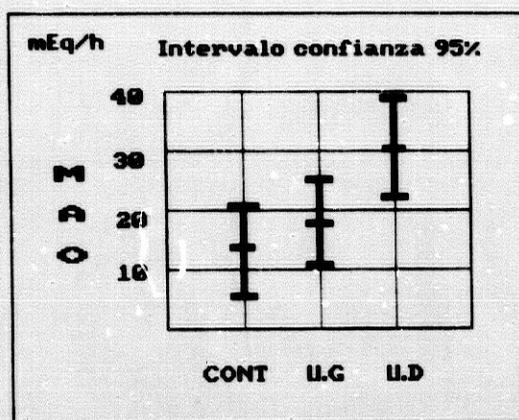


GRAFICO N° 4

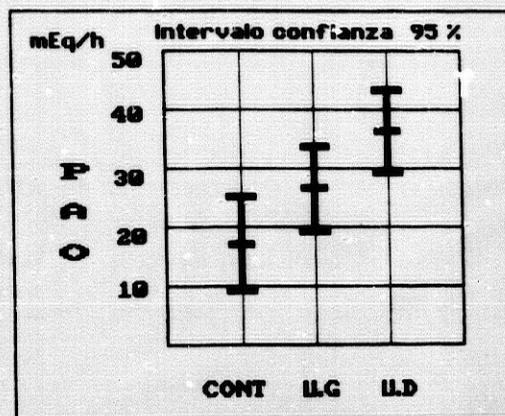


GRAFICO N° 5

Los valores de gastrinemia basal no fueron diferentes en los tres grupos de sujetos experimentales (Tabla n° 5).

La gastrinemia basal no se correlacionó con los valores de BAO ( $r=0.09$ ), MAO ( $r=-0.35$ ) o PAO ( $r=-0.38$ ).

Los valores de BAO, MAO, PAO y gastrinemia basal no se correlacionaron con la edad, peso o altura (Tabla n° 6)

CORRELACION	EDAD	PESO	ALTURA
BAO	0.007	0.19	-0.04
MAO	0.51	0.13	0.04
PAO	0.51	0.11	0.06
GASTRINA	-0.33	-0.39	-0.09

TABLA N° 6

Los valores de BAO fueron similares en varones y hembras. La gastrina basal fué algo más alta en hembras, sin alcanzar diferencias significativas.

El MAO y el PAO fueron significativamente superiores en hombres que en mujeres (\*), al estudiar a todos los grupos juntos (Tabla n° 7).

PARAMETRO	SEXO		SIGNIFIC
	VARON n=14	HEMBRA n=10	
BAO	2.75±1.1	2.81±1.2	n.s.
MAO	25.6±6.1	15.5±7.2	*
PAO	31.5±6.4	19.6±7.6	*

TABLA N° 7

## Resultados

### DATOS ENDOSCOPICOS

En el grupo control, al ser éste un criterio de inclusión, no hubo alteraciones endoscópicas en esófago, estómago y duodeno.

#### ULCERA GASTRICA

En el grupo de ulcerosos gástricos, el nicho ulceroso se localizó en 5 casos en la incisura angular, en 4 en la porción vertical de la curvatura menor supraincisura y en uno en la región antral. No se incluyó ningún caso de úlcera pilórica o prepilórica (en los 3 cm. proximales al píloro).

El diámetro mayor del nicho ulceroso fué menor a 1 cm y superior a ½ cm. en un caso; en 7 casos osciló entre 1 y 2 cm. y en dos casos fué mayor de 2 cm. y menor de 3 cm. La estimación del tamaño ulceroso se realizó comparando el tamaño del nicho con el de la pinza de biopsia (Olimpus FB 13 K) abierta en el fondo de la úlcera, que era de 9 mm.

En un caso la úlcera era superficial, en 4 presentaba bordes elevados y en 5 era profunda y excavada.

En 5 casos se describió endoscópicamente la existencia de un patrón mucoso sugerente de gastritis crónica antral.

#### ULCERA DUODENAL

En todos los casos de úlcera duodenal, el nicho ulceroso se localizó en el bulbo duodenal. No se incluyeron úlceras localizadas en el canal pilórico ni en la segunda porción duodenal.

El diámetro mayor del nicho ulceroso era menor de 1 cm y mayor de ½ cm.

en dos casos. En 7 casos era de 1-2 cm., y en caso mayor de 2 cm. y menor de 3 cm.

La úlcera era superficial en dos casos, en un caso presentaba bordes elevados y en 7 casos era excavada y profunda.

En un caso la mucosa antral mostraba un aspecto sugerente de gastritis crónica.

#### COMPARACIONES

No encontramos relación entre el tamaño y profundidad de las úlceras con la edad y el sexo de los pacientes.

No hubo relación entre el tamaño de la úlcera y los parámetros de secreción (BAO, MAO, PAO) y gastrinemia basal.

No hubo relación entre la profundidad de la úlcera y la intensidad de la gastritis antral.

De los 5 casos en los cuales la endoscopia sugirió la existencia de gastritis crónica antral, 3 presentaron una atrofia antral severa y dos una gastritis antral crónica leve. En otros 15 casos, 3 con gastritis crónica antral severa y 7 con gastritis crónica antral leve, la endoscopia apreció una mucosa supuestamente normal. En 5 casos coincidieron endoscopia e histología en la ausencia de lesiones antrales (tabla nº 8). La endoscopia, por tanto, no fué sensible en el diagnóstico de gastritis crónica, aunque si fué específica.

No se encontró relación entre el tamaño de la úlcera y la intensidad de la gastritis antral (Tabla nº 9).

Resultados

HISTOLOGIA	GASTRITIS ANTRAL ENDOSCOPICA				TOTAL p = 0.055	
	SI		NO		Nº	%
	Nº	%	Nº	%		
NORMAL	0	0	5	25	5	25
G.C.AT.L.	2	10	7	35	9	45
G.C.AT.I.	3	15	3	15	6	30
TOTAL	5	25	15	75	20	100

TABLA Nº 8

HISTOLOGIA	TAMAÑO NICHU ULCEROSO						TOTAL	
	< 1 CM.		1-2 CM.		> 2 CM.		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
NORMAL	2	10	2	10	1	5	5	25
G.C.AT.L.	0	0	5	25	0	0	5	25
G.C.AT.I.	1	5	7	35	2	10	10	50
TOTAL	3	15	14	70	3	15	20	100

TABLA Nº 9

## Resultados

### PROTOCOLO HISTOLOGICO

#### A) DATOS SUBJETIVOS

##### GASTRITIS

De manera manual, subjetiva, se estudió la presencia de gastritis crónica en todos los especímenes de biopsia.

Se apreció gastritis crónica del cuerpo gástrico (G.C.C.) o tipo A, en un caso de úlcera duodenal y en tres de úlcera gástrica.

Hubo signos de gastritis crónica antral o tipo B, superficial (G.C.S) en un sólo caso de úlcera duodenal y en ninguno de úlcera gástrica.

En cuatro casos duodenales y en cinco gástricos hubo gastritis crónica antral atrófica leve (G.C.AT.L).

Dos casos de úlcus duodenal y otros 4 de úlcus gástrico mostraron signos de gastritis crónica atrófica antral intensa (G.C.AT.I). Tres casos de úlcus duodenal y 5 de úlcus gástrico presentaron signos de metaplasia intestinal.

Estos datos se presentan en la Tabla nº 10.

GASTRITIS	ULCUS GASTRICO	ULCUS DUODENAL
G.C.C. (TIPO A)	3	1
G.C.A. (TIPO B)	9	7
G.C.S	0	1
G.C.AT.L.	5	4
G.C.AT.I.	4	2
METAPLASIA INT.	5	3

TABLA Nº 10

La presencia de gastritis de cualquier tipo no se correlacionó con la edad ni con el sexo de los pacientes. Los pacientes que carecían de gastritis antral ( $x = 62.8$  años) eran algo mayores que los gástricos ( $x = 52$  años), sin alcanzar

diferencias significativas.

Al analizar independientemente a los ulcerosos gástricos y a los duodenales se obtenían resultados similares a los de ambos grupos juntos, sin alcanzarse en ningún caso significación estadística.

## Resultados

### GASTRITIS CRONICA Y SECRECION

No hubo diferencias en los parámetros clínicos de secreción gástrica entre los pacientes con gastritis de cuerpo y los que tenían biopsias normales de esa región. (TABLA N° 11).

	GASTRITIS DE CUERPO		
	NO n=14	SI n=3	
BAO	2.94	2.42	n.s
MAO	24.54	24.15	n.s
PAO	30.29	31.08	n.s

TABLA N° 11

Tampoco se obtuvieron diferencias en la secreción de los pacientes según el grado de gastritis crónica antral. (TABLA N° 12).

No encontramos diferencias significativas en los parámetros de secreción de los pacientes afectados de gastritis periulcerosa leve o intensa frente a los que no la tenían (TABLA N° 13).

Tampoco hubo diferencias entre los sujetos con metaplasia intestinal y sin ella (TABLA N° 14).

	GASTRITIS CRONICA ANTRAL			SIGNIFICACION
	NO n=4	LEVE n=8	INTENSA n=5	
BAO	2.3±1.8	3.2±1.6	2.0±2.1	n.s.
MAO	22.5±4.5	21.0±4.7	20.0±6.1	n.s.
PAO	27.0±4.8	27.1±5.1	27.0±6.4	n.s.
GASTRIN	39.8±6.2	49.6±6.9	50.6±11.2	n.s.

TABLA N° 12

GASTRITIS PERIULCEROSA			
n.s.	NO	LEVE	INTENSA
BAO	2.33	3.89	2.34
MAO	31.30	25.53	20.12
PAO	37.08	31.15	26.18

TABLA N° 13

METAPLASIA INTESTINAL			
	NO	SI	SIGNIF
BAO	3.11	2.46	n.s.
MAO	23.65	24.70	n.s.
PAO	30.02	29.56	n.s.

TABLA N° 14

## Resultados

En el análisis independiente de ulceros gástricos y duodenales frente a los parámetros de secreción, no encontramos relación entre:

### A. ULCEROSOS GASTRICOS:

1. Presencia de gastritis de cuerpo y secreción.
2. Presencia de gastritis antral y secreción (TABLA N° 15).

### B. ULCEROSOS DUODENALES:

1. Presencia de gastritis de cuerpo y secreción.
2. Intensidad de la gastritis periulcerosa y secreción.
3. Presencia de metaplasia intestinal y secreción.
4. Gastritis antral y secreción.

U.G.	GASTRITIS CRONICA ANTRAL			SIGNIFICACION
	NO n=1	LEVE n=4	INTENSA n=3	
BAO	1.4 ± 2	2.5 ± 1.7	2 ± 1	n.s.
MAO	17 ± 4	15 ± 6	21 ± 6	n.s.
PAO	22 ± 5	21 ± 3	27 ± 7	n.s.
GASTRIN	38 ± 19	49 ± 10	43 ± 13	n.s.

TABLA N° 15

U.D.	GASTRITIS CRONICA ANTRAL			SIGNIFIC.
	NO n=3	LEVE n=4	INTENSA n=2	
BAO	3.6 ± 1.5	4 ± 4	2.4 ± 2	n.s.
MAO	41 ± 18	29 ± 12	18 ± 17	n.s.
PAO	48 ± 19	33 ± 12	24 ± 18	n.s.

TABLA N° 16

## Resultados

### B) DATOS MORFOMETRICOS

#### MEDIDAS LINEALES

##### CUERPO GASTRICO

###### A. GROSOR TOTAL DE LA MUCOSA

No hubo diferencias significativas en el grosor total de la mucosa entre los diferentes grupos de sujetos experimentales. En la tabla nº 17 se presentan los valores de esta medida, con intervalos de confianza del 95%.

No se encontraron diferencias en este parámetro en relación con el sexo de los sujetos (varones =  $864 \pm 68 \mu\text{m}$ ; hembras =  $929 \pm 102 \mu\text{m}$ ). No existió correlación con la edad ( $r = -0.19$ ), peso ( $r = -0.11$ ) ni con los parámetros de secreción: BAO ( $r = -0.19$ ), MAO ( $r = 0.14$ ), PAO ( $r = 0.11$ ) y gastrinemia basal ( $r = 0.15$ ).

Las muestras histológicas catalogadas de gastritis crónica de cuerpo ( $785 \pm 180 \mu\text{m}$ ) eran similares al resto ( $876 \pm 86 \mu\text{m}$ ). No hubo diferencias en relación con la presencia o grado de gastritis crónica antral (ausencia de gastritis antral =  $826 \pm 66 \mu\text{m}$ ; gastritis antral leve =  $844 \pm 81 \mu\text{m}$ ; gastritis atrófica antral =  $866 \pm 127 \mu\text{m}$ ).

###### B. PROFUNDIDAD DE LAS CRIPTAS

La profundidad de las criptas alcanzó valores mayores en el grupo de ulcerosos duodenales que en los otros grupos, sin obtener significación estadística (Tabla nº 17).

No se hallaron diferencias en función del sexo, edad, ni presencia de gastritis crónica de cuerpo ( $N = 231 \pm 40 \mu\text{m}$ ; GC =  $240 \pm 41 \mu\text{m}$ ) o de antro.

El tamaño de las criptas fué aproximadamente el 25% del grosor total de la mucosa.

###### C. ALTURA DE LAS GLANDULAS

Aunque la altura de la glándulas fué mayor en el grupo de ulcerosos duodenales, no se alcanzaron diferencias significativas entre grupos (Tabla nº 17).

Este parámetro no se correlacionó con la edad ( $r = -0.31$ ), peso ( $r = 0.10$ ), altura ( $r = -0.39$ ), BAO ( $r = 0.06$ ), MAO ( $r = 0.19$ ), PAO ( $r = 0.10$ ). Hubo una ligera correlación con las cifras de gastrinemia basal ( $r = 0.40$ ).

Los pacientes con gastritis de cuerpo presentaron cifras menores ( $544 \pm 125$ ) que el resto ( $645 \pm 63$ ), sin alcanzar diferencias significativas. No hubo diferencias en relación con la presencia o grado de gastritis antral.

La porción glandular ocupa aproximadamente el 75% del grosor total de la mucosa.

###### D. GROSOR DE LA ZONA MEDIA GLADULAR

El grosor de esta zona fue similar en todos los grupos (Tabla nº 17).

## Resultados

No hubo diferencias en relación con la presencia de gastritis antral, mientras que en la gastritis de cuerpo se obtenían cifras menores ( $357 \pm 104 \mu\text{m}$ ) que cuando no existía tal alteración ( $403 \pm 51 \mu\text{m}$ ), sin alcanzar diferencias significativas.

El coeficiente de correlación con las cifras de gastrinemia basal fué  $r=0.42$ , no significativo. No había relación con la edad ( $r=-0.33$ ), peso ( $r=0.06$ ), altura ( $r=-0.43$ ), ni con BAO ( $r=-0.15$ ), MAO ( $r=-0.02$ ), o PAC ( $r=-0.10$ ).

La zona media glandular ocupa el 50%, aproximadamente, del espesor total de la mucosa, y cerca del 70% de la profundidad de las glandulas.

### E. GROSOR DE LA ZONA BASAL GLANDULAR

Fué significativamente mayor en los ulcerosos duodenales que en los otros dos grupos (Tabla nº 17). Este hecho es difícilmente valorable, ya que la delimitación entre el área media y el área basal es manual, y por tanto sometida a variaciones explorador-dependientes.

No hubo diferencias en relación con el grado de gastritis antral o la presencia de gastritis de cuerpo.

Se obtuvieron, al enfrentar las medidas de este parámetro, los siguientes índices de correlación: BAO ( $r=0.38$ ), MAO ( $r=0.46$ ), PAO ( $r=0.38$ ), gastrinemia basal ( $r=0.20$ ), peso ( $r=0.12$ ), altura ( $r=-0.13$ ) y edad ( $r=-0.13$ ).

La zona basal glandular ocupa, cerca del 25% del grosor total de la mucosa del cuerpo, y el 30% de la profundidad de la glándulas a este nivel.

## ANTRO GASTRICO

### A GROSOR TOTAL DE LA MUCOSA ANTRAL

El grosor total de la mucosa antral fué significativamente superior en el grupo de ulcerosos duodenales frente al resto. No hubo diferencias entre los ulcerosos gástricos y los sujetos controles (Tabla nº 18).

Los varones ( $860 \pm 98 \mu\text{m}$ ) alcanzaron cifras superiores a las hembras ( $743 \pm 123 \mu\text{m}$ ), sin significación estadística.

No hubo correlación con la edad ( $r=0.17$ ), peso ( $r=0.34$ ), altura ( $r=0.38$ ), BAO ( $r=0.09$ ), MAO ( $r=0.09$ ), PAO ( $r=0.07$ ) o gastrinemia basal ( $r=-0.05$ ).

No hubo diferencias en relación con la presencia de gastritis antral (ausencia de gastritis =  $756 \pm 92 \mu\text{m}$ ; gastritis leve =  $793 \pm 123 \mu\text{m}$ ; gastritis atrófica =  $807 \pm 170 \mu\text{m}$ ), o gastritis de cuerpo (ausencia de gastritis =  $878 \pm 108 \mu\text{m}$ ; presencia de gastritis =  $853 \pm 225 \mu\text{m}$ ).

### B. PROFUNDIDAD DE LAS CRIPTAS ANTRALES

La profundidad de las criptas antrales fué significativamente superior en el grupo de ulcerosos duodenales frente a los grupos restantes (Tabla nº 18).

No hubo diferencias entre sexos (varones =  $381 \pm 33 \mu\text{m}$ ; hembras =  $365 \pm 47 \mu\text{m}$ ), presencia de gastritis de cuerpo (no gastritis de cuerpo =  $389 \pm 41 \mu\text{m}$ ; gastritis de cuerpo =  $379 \pm 83 \mu\text{m}$ ), o gastritis antral (ausencia de gastritis =  $348 \pm 32 \mu\text{m}$ ; gastritis leve =  $373 \pm 49 \mu\text{m}$ ; gastritis atrófica =  $361 \pm 65 \mu\text{m}$ ).

## Resultados

No hubo correlación con la edad ( $r=0.10$ ), peso ( $r=0.18$ ), altura ( $r=0.19$ ), BAO ( $r=0.11$ ), MAO ( $r=0.18$ ), PAO ( $r=0.13$ ) o gastrinemia basal ( $r=-0.06$ ).

La profundidad de las criptas antrales supone aproximadamente el 50% del grosor de la mucosa antral.

### C. ALTURA DE LAS GLANDULAS ANTRALES

La altura de las glándulas antrales fue similar en todos los grupos (Tabla nº 18).

Tampoco en este parámetro hubo diferencias significativas entre sexos (varones =  $484 \pm 83 \mu\text{m}$ ; hembras =  $381 \pm 122 \mu\text{m}$ ), presencia de gastritis de cuerpo (no gastritis de cuerpo =  $493 \pm 95 \mu\text{m}$ ; gastritis de cuerpo =  $474 \pm 115 \mu\text{m}$ ), o gastritis antral (ausencia de gastritis =  $416 \pm 38 \mu\text{m}$ ; gastritis leve =  $421 \pm 51 \mu\text{m}$ ; gastritis atrófica =  $446 \pm 73 \mu\text{m}$ ).

No hubo correlación con la edad ( $r=0.20$ ), peso ( $r=0.40$ ), altura ( $r=0.45$ ), BAO ( $r=0.05$ ), MAO ( $r=0.03$ ), PAO ( $r=0.02$ ) o gastrinemia basal ( $r=-0.04$ ).

El espacio ocupado por las glándulas antrales supone, aproximadamente, el 50% del espesor total de la mucosa antral.

CUERPO GASTRICO	GRUPO CONTROL	U. GASTRICOS	U. DUODENALES
GROSOR TOTAL MUCOSA	$816 \pm 64$	$803 \pm 131$	$915 \pm 118$
PROFUNDIDAD CRIPTAS	$212 \pm 26$	$216 \pm 42$	$250 \pm 66$
ALTURA GLANDULAS	$604 \pm 51$	$587 \pm 116$	$667 \pm 68$
ZONA MEDIA GLANDULAR	$398 \pm 28$	$404 \pm 104$	$386 \pm 42$
ZONA BASAL GLANDULAR	$207 \pm 34$	$186 \pm 17$	$281 \pm 38 *$

\* diferencias significativas para  $p=0.05$  entre ulcerosos duodenales y cada uno de los otros dos grupos.

TABLA Nº 17

## Resultados

ANTRO GASTRICO	GRUPO CONTROL	U.GASTRICOS	U.DUODENALES
GROSOR TOTAL MUCOSA	670 ± 52	758 ± 122	954 ± 159 *
PROFUNDIDAD CRIPTAS	325 ± 34	344 ± 54	418 ± 44 *
ALTURA GLANDULAS	350 ± 29	413 ± 77	543 ± 167

\* diferencias significativas para  $p=0.05$  entre ulcerosos duodenales y cada uno de los otros dos grupos

TABLA N° 18

## AREAS Y DENSIDADES CELULARES

### CUERPO GASTRICO

#### A. AREA EPITELIAL SUPERFICIAL

En la zona epitelial superficial del cuerpo gástrico, se apreció una mayor densidad celular, en el grupo de pacientes ulcerosos duodenales con respecto al resto de los grupos experimentales (Tabla n° 19).

No se obtuvieron diferencias significativas en los sujetos afectados de gastritis de cuerpo (Tabla n° 20) o gastritis antral (Tabla n° 21).

No hubo diferencias en relación con el sexo (Tabla n° 22).

#### B. ZONA MEDIA GLANDULAR

No se obtuvieron diferencias en las densidades celulares del area media entre los tres grupos de sujetos experimentales (Tabla n° 19).

En la gastritis de cuerpo, hubo cifras significativamente inferiores en las densidades celulares de la zona media glandular, indicando una disminución en el número de las células de esta zona, mayoritariamente células parietales (Tabla n° 20).

Resultados

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL CUERPO			
REGION	GRUPO CONTROL	U.GASTRICO	U.DUODENAL
AREA SUPERFICIAL	30.5 ± 5.7	30.2 ± 6.9	44.5 ± 8.3 *
AREA GLANDULAR	58.9 ± 8.6	48.2 ± 16	57.6 ± 7.8
AREA MEDIA GLAND	58.3 ± 11	50.1 ± 16	60.9 ± 5.3
AREA BASAL GLAND	59.6 ± 6.0	46.3 ± 16	54.5 ± 12

\* diferencias significativas para  $p=0.05$  entre ulcerosos duodenales y cada uno de los otros dos grupos

TABLA N° 19

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL CUERPO GASTRITIS CRONICA DE CUERPO		
REGION	NO GASTRITIS	G DE CUERPO
AREA SUPERFICIAL	38.5 ± 6.2	32.6 ± 12.7
AREA GLANDULAR	57.5 ± 6.4	32.9 ± 15 *
AREA MEDIA GLAND	59.2 ± 6.6	39.4 ± 15 *
AREA BASAL GLAND	55.8 ± 6.6	26.5 ± 13 *

\* diferencias significativas para  $p=0.05$

TABLA N° 20

Resultados

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL CUERPO GASTRITIS CRONICA ANTRAL			
REGION	NO GASTRITIS	G LEVE	G ATROFICA
AREA SUPERFICIAL	32.6 ± 5.9	35.6 ± 6.6	35.5 ± 5.1
AREA GLANDULAR	56.9 ± 6.7	56.5 ± 7.6	50.8 ± 8.5
AREA MEDIA GLAND	56.4 ± 8.5	59.0 ± 5.7	53.4 ± 8.1
AREA BASAL GLAND	57.4 ± 8.8	54.1 ± 6.8	47.7 ± 11

TABLA N° 21

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL CUERPO SEXO		
REGION	VARONES	HEMBRAS
AREA SUPERFICIAL	37.5 ± 7.0	30.3 ± 7.9
AREA GLANDULAR	54.3 ± 3.2	55.9 ± 6.4
AREA MEDIA GLAND	56.1 ± 4.7	54.5 ± 7.7
AREA BASAL GLAND	52.5 ± 6.2	57.2 ± 6.9

TABLA N° 22

## Resultados

No se encontró diferencia en relación con la presencia o grado de gastritis crónica antral (Tabla nº 21), ni en relación con el sexo (Tabla nº 22).

### C. ZONA BASAL GLANDULAR

En la zona basal glandular, tampoco hubo diferencias en cuanto a densidades celulares entre los tres grupos (Tabla nº 19).

Hubo una importante disminución significativa de la densidad celular en los sujetos afectados de gastritis crónica de cuerpo, con respecto a sujetos sin esta alteración (Tabla nº 20).

Los pacientes con gastritis crónica antral no mostraron diferencias significativas en la densidad celular de esta zona de la mucosa del cuerpo (Tabla nº 21).

No hubo diferencias en relación con el sexo (Tabla nº 22).

### D. ZONA GLANDULAR DEL CUERPO

Al analizar conjuntamente las dos zonas anteriores, media y basal, no se observaron variaciones en la densidad celular entre los tres grupos de sujetos (Tabla nº 19)

En la gastritis de cuerpo hubo disminución significativa en la densidad celular de esta zona (Tabla nº 20)

No hubo diferencias en la gastritis antral (Tabla nº 21), ni en relación con el sexo (Tabla nº 22).

## ANTRO GASTRICO

### A. ZONA EPITELIAL SUPERFICIAL

No hubo diferencias en las densidades celulares entre los tres grupos (Tabla nº 23).

En los pacientes con gastritis crónica antral se apreció una disminución de la densidad celular de esta zona, proporcional al grado de intensidad de la gastritis, sin que las diferencias fueran significativas (Tabla nº 24).

En los pacientes con gastritis de cuerpo no encontramos diferencias significativas (Tabla nº 25). No hubo diferencias con respecto al sexo (Tabla nº 26).

### B. ZONA GLANDULAR ANTRAL

La densidad celular fué inferior en el grupo de ulcerosos duodenales frente a los controles, estando los ulcerosos gástricos en cifras intermedias, sin que se obtuvieran diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Tabla nº 23).

En la gastritis crónica atrófica antral, se obtuvieron valores significativamente inferiores que en el resto de sujetos. No hubo apenas diferencias entre los sujetos sin gastritis y los afectados de gastritis leve no atrófica en ninguno de los parámetros (Tabla nº 24).

Se obtuvieron cifras similares de densidad celular al comparar los sujetos con gastritis crónica de cuerpo frente al resto (Tabla nº 25). Tampoco se obtuvieron diferencias entre sexos (Tabla nº 26).

Resultados

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL ANTRO			
REGION	GRUPO CONTROL	U.GASTRICO	U.DUODENAL
AREA SUPERFICIAL	34.1 ± 8.3	27.8 ± 13	31.2 ± 11
AREA GLANDULAR	28 ± 9.8	23 ± 10	17 ± 7.8

TABLA N° 23

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL ANTRO GASTRITIS CRONICA ANTRAL			
REGION	NO GASTRITIS	G LEVE	G ATROFICA
AREA SUPERFICIAL	34.4 ± 7.6	30.3 ± 10	25.8 ± 12
AREA GLANDULAR	26.7 ± 8.6	23.9 ± 5.5	11.2 ± 6.7 *

\* Diferencias significativas para  $p=0.05$  entre gastritis atrófica y cada uno de los otros dos grupos.

TABLA N° 24

Resultados

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL ANTRO GASTRITIS CRONICA DE CUERPO		
REGION	NO GASTRITIS	G DE CUERPO
AREA SUPERFICIAL	32.1 ± 8.0	18.9 ± 13
AREA GLANDULAR	19.5 ± 9.1	19.8 ± 14

TABLA N° 25

DENSIDADES CELULARES DE LA MUCOSA DEL ANTRO SEXO		
REGION	VARONES	HEMBRAS
AREA SUPERFICIAL	31.2 ± 9.2	34.9 ± 11
AREA GLANDULAR	23.4 ± 9.6	24.0 ± 12

TABLA N° 26

## Resultados

### POBLACION DE CELULAS G ANTRALES

Se apreció un aumento significativo en el número de células G antrales por mm<sup>2</sup> de mucosa, en el grupo de ulcero-sos gástricos frente a los dos grupos restantes, con intervalos de confianza al 95%, sin que hubiera diferencias entre el grupo control y los ulcerosos duodenales (Tabla n° 27).

El número de células G aumentó de manera progresiva, en función del grado de gastritis crónica antral. No se obtuvieron valores superiores a los normales en los sujetos afectados de gastritis crónica leve.

En la gastritis crónica atrófica hubo mayor número de células G que en la gastritis leve, y que en los sujetos sin gastritis (Tabla n° 27).

No se apreciaron diferencias significativas en relación con la gastritis de cuerpo :

No gastritis = 73 ± 20  
Gastritis de cuerpo = 107 ± 34.

No hubo diferencias entre sexos:  
varones= 63 ± 14; hembras= 65 ± 20.

GRUPO	CONTROL	U.GASTRICO *	U.DUODENAL
CEL G / mm <sup>2</sup>	38 ± 13	118 ± 43	45 ± 24

\* Diferencias significativas para p=0.05 entre el grupo de ulcerosos gástricos y los dos grupos restantes.

GASTRITIS ANTRAL	NO GASTRITIS	G. LEVE	G. ATROFICA *
CEL G / mm <sup>2</sup>	31 ± 13	71 ± 25	128 ± 40

\* Diferencias significativas para p=0.05 entre la gastritis crónica atrófica antral y la presencia de gastritis leve y la ausencia de gastritis.

TABLA N° 27

**ESTADO FUNCIONAL DE LAS CELULAS PARIETALES**

Las células parietales de la mucosa del cuerpo gástrico fueron estudiadas con microscopía electrónica de transmisión, a una magnificación de 2500 aumentos. De cada sujeto se estudiaron 20 células parietales bien orientadas, que guardaran una relación núcleo-citoplasma constante. De todos los parámetros morfométricos estudiados en estas células, la fracción del área citoplasmática ocupada por las estructuras canaliculares secretoras fué considerada la más representativa del estado de reposo o actividad de cada célula. Se calculó la media de este parámetro en las 20 células de cada sujeto, y se la consideró como indicador del estado de actividad medio de las células parietales de cada sujeto.

Este parámetro fué sometido a un análisis de correlación frente al número de células parietales consideradas en estado de actividad por la apreciación subjetiva independiente de dos observadores, comprobándose que se correlacionaba fuertemente de manera positiva con el número de células parietales consideradas activas ( $r=0.81$ ), y de manera negativa con el número de células parietales en estado de reposo ( $r=-0.88$ ).

Las células intermedias tenían poca influencia sobre la media del área canalicular ( $r=0.46$ ).

Esta se relacionó positivamente con los valores de BAO ( $r=0.80$ ) y MAO ( $r=0.70$ ), pero no con las cifras de gastrinemia basal, número de células G antrales, o cualquier otro parámetro.

El indicador de la actividad de las células parietales fué significativamente superior en el grupo de ulcerosos duodenales en comparación con el grupo control. Los ulcerosos gástricos mostraron valores intermedios frente a los dos grupos anteriores, no diferentes significativamente de ninguno de los mismos (Tabla nº 28).

No encontramos diferencias en el área media canalicular de las células parietales en relación con la presencia de gastritis de cuerpo (no gastritis =  $26 \pm 3.1$ ; gastritis de cuerpo =  $24 \pm 6$ ) o gastritis antral (no gastritis =  $23 \pm 4$ ; gastritis leve =  $24 \pm 4$ ; gastritis atrófica =  $23 \pm 5$ ), ni en función del sexo de los sujetos (varones =  $24 \pm 3$ ; hembras =  $23 \pm 4$ ).

AREA MEDIA CANALICULAR DE LAS CELULAS PARIETALES			
GRUPO	GRUPO CONTROL	U. GASTRICO	U. DUODENAL
AREA CANALICULAR	$19.2 \pm 3.4$	$23.7 \pm 3.2$	$27.5 \pm 3.0$ *

\* Diferencias significativas para  $p=0.05$  entre el grupo de ulcerosos duodenales y el grupo control.

TABLA Nº 28

Resultados

VALORACION SUBJETIVA DEL ESTADO DE ACTIVIDAD DE LAS CELULAS PARIETALES DEL CUERPO			
GRUPO	GRUPO CONTROL	U.GASTRICO	U.DUODENAL
ACTIVIDAD (%)	18.6 ± 9.6	33.9 ± 11	48.0 ± 7.6 *
INTERMEDIO (%)	12.9 ± 9.2	15.5 ± 6.7	32.0 ± 4.5 *
REPOSO (%)	68.5 ± 3.4	50.6 ± 3.2	20.0 ± 3.0 *

\* Diferencias significativas para  $p=0.05$  entre ulcerosos duodenales y el grupo control.

TABLA N° 29

El estado de actividad de las células parietales, estimado de manera subjetiva por dos observadores independientemente, en función del grado de dilatación de los canaliculos, mostró importantes diferencias entre grupos, apreciándose un incremento significativo del porcentaje de células activas e intermedias en el grupo de ulcerosos duodenales, acompañado de un descenso significativo del porcentaje de células en reposo (Tabla n° 29).

El porcentaje de células en actividad se correlacionó positivamente con las cifras de LAO ( $r=0.75$ ) y MAO ( $r=0.69$ ). El porcentaje de células en reposo se correlacionó negativamente, pero con más fuerza, con los valores de BAO ( $r=-0.86$ ) y MAO ( $r=-0.77$ ). Ni los valores de gastrinemia basal ni el número de células G antrales tuvo relación con el estado de actividad o con la superficie del área canalicular, de las células parietales.

## Resultados

### CARACTERISTICAS MORFOMETRICAS EN LA ULCERA DUODENAL

En función a los parámetros anteriores, sintetizamos las diferencias significativas encontradas en el grupo de ulcerosos duodenales:

1. Aumento del grosor de la zona basal glandular frente a controles y ulcerosos gástricos.
2. Aumento del grosor total de la mucosa del antro frente a controles y ulcerosos gástricos.
3. Aumento del grosor de las criptas antrales frente a controles y ulcerosos gástricos.
4. Aumento de la densidad celular del área epitelial superficial antral frente a controles y ulcerosos gástricos.
5. Aumento de la superficie canalicular media de las células parietales del cuerpo gástrico frente a los sujetos controles.
6. Aumento del número de células parietales activas frente a sujetos controles.
7. Disminución del número de células parietales en reposo frente a controles y ulcerosos gástricos.

### CARACTERISTICAS MORFOMETRICAS EN LA ULCERA GASTRICA

1. Aumento del número de células G antrales frente a sujetos controles y ulcerosos duodenales

### CARACTERISTICAS MORFOMETRICAS EN LA GASTRITIS CRONICA ATROFICA DE CUERPO GASTRICO:

1. Disminución de la densidad celular del área glandular de la mucosa del cuerpo.
2. Disminución de la densidad celular del área media glandular de la mucosa del cuerpo.
3. Disminución de la densidad celular del área basal de la mucosa del cuerpo.

### CARACTERISTICAS MORFOMETRICAS EN LA GASTRITIS CRONICA ATROFICA DEL ANTRO:

1. Disminución de la densidad celular del área glandular de la mucosa del antro.
2. Aumento en el número de células G antrales, proporcional pero no lineal, a la intensidad de la atrofia.

DISCUSSION

## DISCUSION

Presentamos el desarrollo de un método de análisis morfométrico computarizado de la mucosa gástrica, en biopsias obtenidas por endoscopia. Se ha estudiado la estructura de la mucosa gástrica a microscopía óptica, con especial referencia a tamaños y densidades celulares de las distintas zonas de la mucosa, se ha cuantificado la población de células G del antro y se ha intentado conocer el estado funcional de las células parietales de la mucosa del cuerpo gástrico, a partir de sus características ultraestructurales. El método morfométrico ha sido aplicado al estudio de las variaciones de la mucosa gástrica en la enfermedad ulcerosa péptica, tanto gástrica como duodenal, frente a un grupo control de sujetos sin afectación gástrica endoscópica e histológica. Se ha intentado relacionar los hallazgos morfométricos con otros datos clínicos, analíticos y la valoración subjetiva de la histología gástrica, especialmente la presencia de gastritis crónica.

Los métodos tradicionales subjetivos de análisis histológico son rápidos y, generalmente, simples, pero muestran grandes variaciones entre diferentes observadores (THOMAS y cols. 1983). Los estudios morfométricos pretenden cuantificar las variaciones o modificaciones de las estructuras biológicas, de manera más precisa que la simple apreciación subjetiva del experimentador, mejorando la sensibilidad, especificidad y reproductibilidad del método clásico. A partir de los datos morfométricos se intenta, en la actualidad, crear algoritmos diagnósticos capaces de discriminar entidades patológicas específicas, con la ayuda de métodos de estadística multivariante y análisis discriminante clasifica-

torio (MARCHEWSKY y GIL 1986).

Hasta hace unos años, la morfometría convencional sólo disponía de un complicado método estereológico, basado en consideraciones probabilístico-geométricas, que extrapolaban resultados de secciones planas al espacio tridimensional, y en el cual la adquisición de datos se realizaba contando intersecciones de puntos (WEIBEL 1979, BOON y cols 1981, MULLER 1984, AASE y cols 1985). El método se aplicaba generalmente, a fotos de las piezas histológicas, sobre las que se montaban complicadas rejillas graduadas.

La aparición de sistemas computarizados de análisis de imagen, expandió el estudio morfométrico sistemático del material histológico, aplicado sobretudo a patología tumoral. En un principio, se desarrollaron aparatos que proyectaban una imagen sobre un tablero sobre el cual es posible dibujar los contornos de las estructuras proyectadas con un lápiz electrónico, encargándose un microprocesador de realizar cálculos de parámetros geométricos como área, perímetro, diámetros, posición en ejes de coordenadas, etc. Estos sistemas, denominados planímetros, requieren una gran intervención por parte del investigador que afecta de manera importante a los resultados, por lo que existen importantes variaciones observador-dependientes (BARRY y SHARKEY 1985).

Recientemente se dispone de nuevos sistemas de análisis de imagen que permiten discriminar estructuras en función de su densidad óptica o densitómetros (BACUS Y GRACE 1987,

## Discusión

BACUS 1988). Esta cualidad permite evitar la delimitación manual y, por tanto, disminuir la influencia del observador. Los procesadores han aumentado en capacidad y velocidad, permitiendo el cálculo de multitud de parámetros sobre un objeto, o sobre el campo de estudio, en brevísimos espacios de tiempo. Estos sistemas de última generación, captan la imagen histológica por medio de una cámara de vídeo o T.V. conectada a los microscopios, la almacenan en memoria, y la someten a un proceso de digitalización previo a su análisis, que proporciona una gran facilidad para el manejo y modificación posterior de la misma. El proceso de digitalización consiste en descomponer una imagen en multitud de pequeñísimas piezas, denominadas pixels, que pueden ser modificadas posteriormente. El cálculo de parámetros de estructuras geométricas irregulares se ve facilitado por este proceso. La densitometría permite el conteo directo de estructuras con similar densidad óptica, como pueden ser núcleos celulares, organelas intracitoplasmáticas, etc, y la obtención de sus características morfométricas de un modo relativamente fácil.

Para la realización del presente estudio se ha utilizado un procesador de imágenes de última generación, modelo IBAS 2000 de Kontron, cuyas características técnicas han sido descritas en el capítulo de material y métodos.

La aplicación práctica de los métodos morfométricos en el campo del diagnóstico histológico se ve limitada por su gran complejidad, consumo de tiempo, coste del aparataje, y por estar afectados sus resultados por multitud de fuentes de error.

En efecto, la profundidad de la toma de biopsia, la orientación del corte histológico, la manipulación del especí-

men, etc., pueden alterar los resultados. Por otro lado, existe un importante sesgo en el muestreo, cuando se pretenden obtener resultados válidos de la totalidad de la mucosa gástrica, a partir de una pequeña muestra de biopsia endoscópica, de unos 4 o 5 mm de tamaño.

Hemos intentado minimizar la influencia de estos factores, obteniendo muestras por visión endoscópica directa, siempre por el mismo observador, a unas distancias establecidas previamente y constantes para todos los casos. Se han tomado muestras de mucosa del cuerpo gástrico a 10 cm. de la unión cardio-esofágica sobre la curvatura mayor gástrica, punto fácilmente localizable y repetible. La mucosa del cuerpo varía a lo largo del estómago, cambiando progresivamente con la mucosa de tipo antral, más o menos a nivel de la incisura angular, y con la mucosa cardial, de tipo mucosecretor, en una zona que se extiende unos 5 cm. por debajo del cardias. El punto elegido para la toma de biopsia mantiene de manera constante una mucosa con características típicas del cuerpo gástrico. Las biopsias antrales fueron obtenidas sobre la curvatura mayor, dos centímetros antes del píloro. Este lugar es, asimismo, de fácil localización por el explorador, por lo que la toma de biopsia es fácilmente reproducible. En este punto, la mucosa del estómago es típicamente antral y está poco sujeta a variaciones individuales.

Para la obtención de las muestras de biopsia se ha utilizado un endoscopio de canal ancho de biopsia que permite la introducción de un forceps de gran tamaño. Se eligió para este fin el forceps OLIMPUS FB 13K, que asegura una profundidad adecuada, que alcance la totalidad del espesor de la mucosa, hasta la muscularis mucosae

## Discusión

(REID y cols. 1988). Las muestras obtenidas se orientaron inmediatamente sobre un papel de filtro, extendiendo la pieza y apoyándola sobre la cara de corte, fácilmente identificable por mostrar signos de microhemorragia. La inclusión en el medio de fijación se realizó inmediatamente después de finalizar con la orientación, para evitar variaciones en el tamaño debidas a procesos de desecación. A pesar de haber sido extremadamente cuidadosos en este proceso, una de las muestras de los pacientes ulcerosos duodenales y dos de los ulcerosos gástricos de la mucosa del cuerpo, y una muestra de mucosa antral de un ulceroso gástrico, hubieron de ser excluidas del estudio por mala orientación. De cada bloque histológico se obtuvieron 4 o 5 cortes teñidos con hematoxilina-eosina y otros 4 o 5 con PAS-azul alcian. En las muestras del antro gástrico se obtuvieron, además, varios cortes para marcaje con anticuerpos antigástrica. De los mismos lugares anatómicos se obtuvieron, otras muestras de biopsia para los estudios de microscopía electrónica. De cada muestra de microscopía electrónica se obtuvieron al menos 5 rejillas para su estudio posterior. De la región ulcerosa se tomaron varias muestras más, con el fin de excluir la presencia de malignidad.

Consideramos absolutamente insoluble el problema del muestreo de la mucosa gástrica por medios endoscópicos. No es posible obtener mayor número de biopsias con fines experimentales. Por tanto, la limitación a la validez del estudio que supone este sesgo de muestreo, es insalvable. Este problema se acrecienta aún más en los estudios ultraestructurales. Inducir el estado funcional de una población celular determinada, tremendamente amplia y extensa, a partir del estudio de 20 células concretas, es, sin duda, arriesgado. De esta manera, los resultados obtenidos a partir del estudio de biopsias

endoscópicas son, solamente, orientativos de la situación real de la mucosa de los estómagos estudiados.

En un intento de controlar la validez del método morfométrico propuesto, se han relacionado los parámetros morfométricos obtenidos con el método tradicional subjetivo de estudio histológico. Así, se ha intentado ver si el método era capaz de identificar los especímenes catalogados de gastritis crónica, tanto de cuerpo como de antro, y cuales eran los parámetros que se modificaban en tales especímenes frente a los casos exentos de gastritis. También se ha establecido un control subjetivo sobre los datos relativos al estado funcional de las células parietales.

Por último se ha intentado relacionar las variaciones detectadas en diferentes parámetros morfométricos con datos clínicos o analíticos.

## MODIFICACIONES EN LA MUCOSA GÁSTRICA EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA

Al igual que ocurre con otros test de la función gástrica (PIPER 1979), los hallazgos morfométricos no muestran resultados capaces de separar con claridad a los pacientes ulcerosos de los sujetos controles.

Para el cálculo de las medidas lineales de la mucosa se realizó previamente una calibración por medio de una rejilla graduada con distancias conocidas entre las líneas de la trama. Esta calibración, independiente para cada aumento utilizado, incluyó más de 2000 medidas, a partir de las cuales se obtuvo un factor de conversión de pixels a micras métricas. Con posterioridad se comprobó la correlación de los

## Discusión

factores de conversión lineales con los factores de conversión para medidas de superficie, que fué  $r = 0.99$ .

Hemos obtenido resultados idénticos, en las medidas lineales de los sujetos sanos, a los publicados previamente por TYTGAT y cols. (1986). El tipo de material endoscópico, la pinza de biopsia, el lugar de la toma de las biopsias, y el método de preparación de las muestras para microscopía óptica ha sido exactamente el mismo que el de estos autores.

Otros trabajos, en los que no se especifica el lugar de la toma de biopsia, y que quizás no fuera siempre el mismo, ofrecen resultados diferentes (SALLEBERT y cols. 1988) (Tabla nº 30). Este dato resalta la importancia de la estandarización de los lugares de toma de biopsia y procesado de la misma, para poder hacer comparables los resultados. La similitud con los resultados de TYTGAT y cols. avala la sensibilidad y reproducibilidad del método, en la estimación de medidas lineales.

MEDIDAS LINEALES	VALENZUELA 1989	TYTGAT 1986	SALLEBERT 1988
GROSOR TOTAL CUERPO	816 ± 64	828 ± 86	963 ± 76
CRIPTAS CUERPO	212 ± 26	192 ± 53	
GROSOR TOTAL ANTRO	670 ± 52	610 ± 103	856 ± 87
CRIPTAS ANTRO	325 ± 34	325 ± 45	

TABLA Nº 30

En la úlcera duodenal, la mucosa gástrica es más gruesa que en los sujetos normales, tanto a nivel del cuerpo como del antro gástrico. El aumento en el grosor de la mucosa del cuerpo no fué significativo, y se debe a un aumento en la profundidad de las foveolas o criptas gástricas, acompañado de un aumento en la densidad de células de esta zona. Otros autores han señalado, con anterioridad, un aumento en el grosor de la mucosa fúndica en

los ulcerosos duodenales (GUTIERREZ y cols 1985). La porción glandular de la mucosa del cuerpo, aumenta ligeramente en la úlcera duodenal, sin alcanzar diferencias significativas, y sin que se encuentre modificación alguna en el tamaño o densidad de la zona media glandular, ocupada fundamentalmente por células parietales. No hemos podido comprobar un aumento en la masa de células parietales de la mucosa del cuerpo en la úlcera duodenal, en contra

## Discusión

de lo admitido clásicamente (COX 1952, CARD y MARKS 1960, MYREN y SEMB 1968). No es posible conocer, a partir de nuestros datos, si existe realmente un aumento de la masa total de células parietales ya que no hemos delimitado la superficie de la mucosa secretora de ácido que pudiera ser más extensa en éstos pacientes.

La porción basal de la mucosa del cuerpo es más profunda en la úlcera duodenal, sin que se altere la densidad celular, y sin alcanzar diferencias significativas en el número total de células ocupantes de esta zona al compararse con el grupo control.

La separación entre zona media glandular y zona basal glandular es clara en algunos especímenes, mientras que en otros, no es posible identificar una zona de transición. A microscopía electrónica se observa cómo en las glándulas del cuerpo coexisten mezcladas las células parietales con las principales. Por tanto, esta separación del área glandular en dos zonas, está sometida a la apreciación subjetiva del observador. La porción glandular del cuerpo mantiene una densidad celular constante tanto en el área media como en el área basal, cercana al 60%, siendo el lugar de mayor densidad celular de todo el estómago. La densidad celular constante en esta zona, las escasas modificaciones en los tamaños lineales de la misma, y la constatación de la cohabitación de células parietales y principales a microscopía electrónica sugiere la existencia de una unidad anatómica del área glandular de la mucosa del cuerpo gástrico integrada por los dos tipos celulares, parietal y principal. Esta área se modifica poco en la úlcera péptica en relación con los sujetos normales, y no es posible constatar, a partir de nuestros datos, una mayor masa celular parietal o principal en los sujetos ulcerosos.

Esta área glandular del cuerpo, se afecta globalmente en la gastritis crónica de cuerpo. En esta entidad, no se producen variaciones en los tamaños lineales de la mucosa del cuerpo, pero existe una disminución significativa de la densidad celular, que afecta solamente a esta zona, sin modificarse la densidad celular del epitelio de superficie de la mucosa del cuerpo. La mucosa antral de estos pacientes muestra una disminución no significativa en las densidades, tanto del área epitelial superficial como del área glandular, indicando quizás la coexistencia con gastritis crónica del antro en algunos sujetos. Este hecho no ha podido ser comprobado estadísticamente debido al número limitado de pacientes de nuestra muestra.

La zona glandular de la mucosa del cuerpo no se modifica en la gastritis crónica antral, ni en relación con el sexo.

Se aprecia una ligera tendencia a disminuir en densidad en relación con el aumento de la edad ( $r=-0.56$ ), más marcada a nivel del área medial glandular ( $r=-0.62$ ), y una ligera tendencia a aumentar en densidad, en función de los valores de gastrinemia basal ( $r=0.65$ ). La confirmación de estos hechos requeriría una muestra mayor de todos los grupos.

De ser esto cierto, supondría una disminución de la masa de células parietales y principales en relación con el envejecimiento, y podría explicar la autolimitación de la úlcera péptica en el tiempo, tras muchos años de evolución, como consecuencia de la disminución de la capacidad secretora de ácido y pepsina por una menor masa celular y el aumento de la masa secretora en los estados hipergastrinémicos, como la hiperplasia de células G antrales y el síndrome de Zollinger-Ellison. La hipergastrinemia moderada que se

## Discusión

produce en la úlcera duodenal es insuficiente para producir una hiperplasia de la zona glandular del cuerpo gástrico (COUPE y cols 1988).

Paralelamente, el número de células epiteliales superficiales de la mucosa antral, calculado mediante una normalización de la densidad celular en función del tamaño de la mucosa antral, en cada caso, también muestra una tendencia a la disminución en función de la edad de los sujetos ( $r=-0.60$ ) y a aumentar en relación con las cifras de gastrina ( $r=0.60$ ). Disminuye en la gastritis crónica de cuerpo, sin alcanzar diferencias significativas. No se modifica en la úlcera duodenal.

En el *ulcus duodenal* se aprecia un aumento en el tamaño total de la mucosa del antro debido, sobretodo, a un aumento en la altura de las criptas antrales. Este aumento en el tamaño de las criptas antrales no va seguido de un aumento en la densidad de las células epiteliales superficiales que ocupan las criptas. En la mucosa del cuerpo gástrico sí es evidente un aumento de la densidad de las células superficiales, en la úlcera duodenal.

Podemos pensar que, a nivel del cuerpo gástrico, existe una unidad anatómica glandular, cuya densidad celular parece influenciada por la gastrina, disminuye con la edad, y se afecta globalmente en la gastritis crónica de cuerpo. Las variaciones de esta unidad son seguidas por variaciones en el mismo sentido por el área epitelial superficial del antro.

En la úlcera duodenal no hay variaciones significativas en ninguna de estas estructuras, indicando quizás una alteración funcional más que anatómica.

Encontramos claras diferencias en el estado funcional de las células parietales

de los ulcerosos duodenales frente al grupo control. Se apreció un aumento significativo en el porcentaje de células parietales activas y una mayor intensidad de su actividad en los ulcerosos duodenales, acompañada de un descenso significativo del porcentaje de células parietales en reposo. Morfométricamente fue posible constatar este hecho, estimando la media del área canalicular de una muestra de 20 células parietales por sujeto. El área canalicular media fue significativamente superior en los ulcerosos duodenales. En el grupo de ulcerosos gástricos no encontramos diferencias significativas frente a ninguno de los otros grupos.

No hemos encontrado correlación entre los valores de secreción ácida basal y estimulada y ninguno de los parámetros lineales o de densidad de las mucosas del cuerpo y antro. Es especialmente llamativa la ausencia de correlación entre las densidades celulares y número de células presentes en el área media o basal de las glándulas del cuerpo y las cifras de secreción ácida. En cambio, apreciamos una correlación positiva significativa entre la superficie canalicular de las células parietales y las cifras de BAO ( $r=0.80$ ) y MAO ( $r=0.70$ ).

El porcentaje de células parietales activas también se correlacionó positivamente con el BAO ( $r=0.75$ ) y MAO ( $r=0.69$ ), mientras que el porcentaje de células parietales en reposo se relacionó negativamente con los mismos parámetros (BAO= $-0.86$ ; MAO= $-0.77$ ).

Estos datos sugieren la existencia de una hiperactividad funcional de las células parietales en la úlcera duodenal.

Estudios previos sobre biopsias endoscópicas humanas, en pacientes ulcerosos duodenales, encontraron una mayor actividad basal de las células parietales, supuestamente debida a una

## Discusión

sensibilidad aumentada de la mucosa oxíntica en situación basal (RIBET y cols 1982). Esta mayor sensibilidad de las células parietales no puede ser explicada por el efecto estimulador de la endoscopia, ya que no aparece en los sujetos normales, en los cuales, en las mismas condiciones de realización de la endoscopia, tras 12 horas de ayuno, la mayoría de las células parietales se encuentra en estado de reposo.

La hipersensibilidad de las células parietales de los ulcerosos duodenales ha sido también descrita a partir de estudios fisiológicos. La sensibilidad de las células parietales es el resultado, expresado en tantos por ciento, de la división de la máxima secreción de ácido tras estimulación con tetragastrina, infundida de manera continua, a dosis baja (1-2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ ) (MAO baja dosis) por la máxima secreción de ácido a dosis alta (4-6  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ ) (MAO alta dosis), multiplicado por 100 (YOKOTA y cols 1988):

$$(\text{MAO baja dosis}/\text{MAO alta dosis}) \times 100$$

Se ha comprobado que este parámetro está elevado en los ulcerosos duodenales, y que disminuye con varios tratamientos, como ranitidina, sucralfato (MARKS y cols 1988) y omeprazol (YOKOTA y cols 1988). Al cesar el tratamiento a largo plazo con antiH<sub>2</sub> se observa un aumento de la sensibilidad de las células parietales, que puede ser causa de recidivas, hecho que no se observa con los otros tratamientos citados.

Esta hiperactividad funcional podría deberse a la presencia de un factor estimulador de las células parietales.

Se ha propuesto la existencia de una hipertonia vagal, en un grupo de ulcerosos duodenales que no recidivan tras la realización de una vagotomía supraselectiva (VATIER y cols. 1988).

En este grupo de sujetos se aprecia un descenso en las cifras de BAO, PAO, débito de pepsina y de ácido siálico tras la realización de la vagotomía, sugiriendo que la hipertonia vagal responsable de las alteraciones secretoras es solucionada con la intervención.

Otro de los factores locales implicados en la hiperreactividad de las células parietales es una mayor oferta de histamina a la célula parietal. La estimulación de las células parietales, medida por la acumulación de aminopirina, es dosis dependiente del número de mastocitos presentes en el cultivo (YABANA y cols 1988), acción que es inhibida por la telenzepina (KROMER y cols 1988). Se ha visto que en la mastocitosis sistémica, caracterizada por un aumento en los mastocitos tisulares productores de histamina, existe una elevada incidencia de úlceras duodenales. El 40% de estos sujetos muestran hipersecreción basal de ácido, que se correlaciona ( $r=0.64$ ) con los valores de histamina plasmática (CHERNER y cols. 1988). Otros estudios encuentran una alteración en el catabolismo local de la histamina, a nivel de la mucosa del cuerpo gástrico en la úlcera duodenal, debida a una disminución significativa en la actividad de la enzima histamina-N-metiltransferasa (BARTH y cols 1977), o a aumento de la actividad de la histidina decarboxilasa (LUNDELL y cols 1988).

El estudio morfométrico del estado de actividad de las células parietales puede ser útil para la estimación de las modificaciones estructurales inducidas por distintos fármacos. Se ha comprobado que los inhibidores de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina transforman la morfología de las células hacia un estado de reposo (AINGE y POINTER 1982, MORENO y cols 1987, FRYKLUND y cols 1988). Una acción similar ha sido descrita tras tratamiento con pirenzepi-

## Discusión

na (IBÁÑEZ y cols 1988) y prostaglandinas (CHEN y cols 1988). El omeprazol aumenta el tamaño del canalículo de la célula parietal que adopta un forma vesicular cerrada, que impide el contacto con la luz y, por tanto, la excreción de ácido (FRYKLUND y cols 1988).

Varios estudios han demostrado la elevación paralela de los productos de secreción de las células principales, pepsinógeno I y II y pepsina, a la elevación de la producción de ácido por las células parietales. El carbacol, un agonista de los receptores muscarínicos M<sub>1</sub>, estimula la producción y secreción de ácido por las células parietales, y estimula la secreción de pepsinógeno por las células principales, acción inhibida por la pirenzepina pero no por los inhibidores H<sub>2</sub> (SAITO y cols 1988). En el hombre, se ha demostrado una correlación entre las secreciones de ácido y pepsinógenos I y II, en pacientes ulcerosos duodenales (FELDMAN y cols 1988), mientras que en el cobaya existe una disociación entre ambas secreciones (BASSON y cols 1988).

Estos datos podrían indicar la existencia de una unidad funcional, además de la anatómica descrita con anterioridad, en el área glandular de la mucosa del cuerpo gástrico. La existencia de factores estimuladores comunes a nivel central está apoyada por el aumento de la secreción de pepsinógenos y ácido relacionado con situaciones de estrés, en pacientes ulcerosos duodenales (WALKER y cols 1988), que podría estar mediado por una estimulación central vagal común.

No hemos podido encontrar en nuestro estudio un factor estimulador a nivel antral, ya que no existe un aumento en el número de células G antrales ni en las cifras de gastrinemia basal, en la úlcera duodenal.

El aumento en tamaño y densidad celular de la zona epitelial superficial del cuerpo gástrico podría explicarse como una respuesta autoprotectora de la mucosa del cuerpo gástrico ante una mayor producción de factores agresores tales como el ácido y la pepsina. Se ha comprobado que dosis bajas de secretagogos (histamina y tetragastrina) aumentan el contenido de glicoproteínas de la mucosa del cuerpo gástrico, indicando un aumento en la producción de moco a este nivel promovido por los factores estimuladores de la secreción ácida (OHKAWA y cols 1988). La administración crónica de pentagastrina en ratas produce un efecto trófico de las células parietales y un aumento en el volumen del moco de la zona PAS+ de la mucosa del cuerpo (KATIV y cols 1988). Este dato está en consonancia con nuestros hallazgos, ya que encontramos una correlación entre las cifras de gastrinemia y la densidad del área ocupada por las células parietales, paralela a la acción de la gastrina sobre las células epiteliales del antro. Además, en la úlcera duodenal, comprobamos un incremento significativo en el área PAS+ de la mucosa del cuerpo (densidad de las células epiteliales superficiales), paralelo a la hiperactividad funcional y secretora de las células parietales. La medición de la zona PAS+ con analizadores de imágenes es un método fiable de la producción de moco por las células epiteliales, que se correlaciona con la producción de moco medida por el contenido de hexosaminas en el jugo gástrico (ASADA y cols 1988). El método morfométrico es más simple y tan resolutivo, en la estimación de la producción de moco gástrico, que otros métodos que determinan el contenido del jugo gástrico en mucinas, mediante análisis de la hexosaminas, como es el caso de la cromatografía de líquidos de alta resolución (ISHIHARA y cols 1988).

## Discusión

Las prostaglandinas son capaces de actuar sobre la mucosa gástrica, inhibiendo la actividad de las células parietales, inhibiendo la liberación de histamina por los mastocitos y aumentando la producción de moco por las células epiteliales superficiales (CLOQUET y cols 1988), aunque para esto último se requieren altas dosis.

No es fácil explicar el carácter periódico de la úlcera duodenal. No se ha comprobado una disminución en la secreción de ácido y pepsina, ni en el estado funcional de las células parietales, en la úlcera duodenal inactiva frente a la úlcera activa. Por tanto, el factor agresivo de la hiperproducción de ácido parece permanecer invariable a lo largo del tiempo. Es posible que existan factores locales de debilidad de la mucosa que se vean más influenciados por situaciones ambientales cambiantes, como el aumento de la humedad y disminución brusca de la temperatura que ocurren en otoño, y que sean la causa de la aparición del nicho (BARBERANI y cols 1988). Probablemente existan alteraciones locales a nivel de la microcirculación de la mucosa que puedan actuar de una manera aguda y que produzcan situaciones transitorias de isquemia local en la mucosa. Parece que la respuesta a estas situaciones isquémicas agudas y la posterior hiperemia pueden producir un aumento en la producción de radicales libres del oxígeno por los neutrófilos y mastocitos (WEISIGER 1986, PERRI y cols. 1986, SAVA y cols 1988), que alteren la mucosa, debilitándola y favoreciendo la penetración del ácido y la pepsina, abocando a la formación del nicho ulceroso (GRÖMBECK y cols. 1988). La mucosa debilitada puede ser invadida por microorganismos, entre los que destaca el campylobacter pilori, que ayudan a la perpetuación del daño mucoso, impidiendo la rápida cicatrización de la pérdida de substancia.

La normalización de la microcirculación local (KITAJIMA y cols 1988) y la erradicación de factores sobreañadidos, como el campylobacter (COGLAN y cols. 1987) pueden llevar a la curación de las úlceras. Nuevos fallos en estos mecanismos conducen a la recurrencia.

En la úlcera gástrica se identifican pocas variaciones frente al grupo control. A nivel del cuerpo gástrico se aprecia una leve disminución no significativa en el número de células de la zona glandular, algo más marcada a nivel basal. Esto podría explicar la tendencia a la hiposecreción de ácido y pepsina que se describe en estos pacientes. A nivel antral no hemos encontrado ninguna diferencia, tanto en las medidas lineales como en las densidades celulares. Puede que en estos pacientes existan fenómenos locales de alteración de la mucosa que sean de mayor importancia que los factores agresivos representados por la secreción clorhidropéptica. La incidencia de gastritis crónica antral es superior en estos pacientes, en los que las formas atróficas son más frecuentes (FERNANDEZ LLORET y cols. 1982).

Se ha comprobado un claro aumento en el número de células G inmunorreactivas en estos pacientes frente al resto, lo que parece estar en relación con una mayor prevalencia de formas atróficas de gastritis crónica antral.

La presencia de hiperplasia de células endocrinas de la mucosa del cuerpo, en los casos de atrofia gástrica y anemia perniciosa, ha sido relacionada con la hipergastrinemia y la aparición de tumores carcinoides (CREUTZFELDT 1988). Nosotros hemos encontrado un aumento significativo en la población de células G antrales en la gastritis atrófica antral, que no se correlacionaba con cifras elevadas de gastrinemia basal. Este aumento ha sido proporcio-

## Discusión

nal a la intensidad de la gastritis, pero no hemos encontrado una correlación lineal con la disminución de la densidad celular de la mucosa del antro.

En la gastritis crónica antral no se aprecian alteraciones en las medidas lineales ni en las densidades de la mucosa del cuerpo. A nivel antral se ha visto una disminución de la densidad celular global, más manifiesta a nivel de la zona profunda glandular. En las formas atróficas intensas disminuye claramente la densidad de células glandulares antrales y el número total de células mucosas glandulares. En las formas leves no se aprecia una disminución significativa del número de células mucosas presentes en la zona profunda glandular.

La gastritis crónica puede considerarse como una entidad precursora del cáncer (CORREA 1986). La mucosa normal, debido a la acción de irritantes, puede evolucionar hacia formas superficiales de gastritis. Factores nutricionales o inmunológicos pueden favorecer la evolución hacia formas atróficas. El intento de regeneración de las formas atróficas puede hacer proliferar fenotipos celulares primitivos, como las células mucosas intestinales, a partir de las células germinales, apareciendo la metaplasia intestinal. El potencial de intestinalización de la mucosa gástrica ha sido descrito por VILANOVA y cols. (1988), y está en consonancia con la ontogénesis y filogénesis y organogénesis del tubo digestivo. El cambio de una histogénesis gástrica adulta por un tipo de proliferación intestinal más primitivo, puede llevar a la proliferación de células displásicas, y de aquí al carcinoma.

En general, el método morfométrico ha sido capaz de identificar variaciones conocidas previamente en las densidades celulares, como en los casos de gastritis crónica del cuerpo y del antro, identificar variaciones en el estado secretorio de las células parietales, mediante cuantificación del área canalicular de las células parietales, identificar variaciones en la población de células G antrales inmunorreactivas, mostrando su exactitud en el conteo de las mismas, y definir las características morfométricas de la mucosa gástrica, en la enfermedad ulcerosa péptica.

Estudios posteriores, aumentando el número de casos los grupos experimentales estudiados, podrán establecer una más sólida confirmación de las variaciones descritas.

Creemos que el método morfométrico propuesto será de utilidad en el futuro para conocer las variaciones producidas en la mucosa gástrica por diferentes fármacos, y profundizar aún más en el conocimiento de la fisiopatología y tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica.

## CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. El método morfométrico propuesto es reproducible y aplicable a los estudios de mucosa gástrica obtenida por endoscopia.
2. La morfometría gástrica computarizada es capaz de identificar alteraciones, conocidas previamente por métodos de estimación subjetiva tradicional, de las densidades celulares de muestras de biopsia, como es el caso de la gastritis crónica atrófica de la mucosa del cuerpo y la gastritis crónica atrófica antral.
3. La estandarización del proceso de recogida y procesado de muestras, es imprescindible para la comparación de resultados.
4. Las medidas lineales de grosores de la mucosa gástrica del cuerpo apenas se modifican en la enfermedad ulcerosa péptica.
5. Los pacientes ulcerosos duodenales presentan mayor grosor de la mucosa antral, debido, sobre todo, al aumento de la profundidad de las criptas de la mucosa antral.
6. Los ulcerosos no presentan modificaciones de las densidades celulares en las glándulas del cuerpo gástrico, frente al grupo control.
7. Los ulcerosos duodenales presentan una hiperactividad de las células parietales de la mucosa del cuerpo gástrico en situación basal, que se correlaciona directamente con los valores de la secreción gástrica.
8. La morfometría sugiere que la hipersensibilidad basal de las células parietales del cuerpo gástrico es una alteración fisiopatológica importante en la úlcera duodenal.
9. Los pacientes ulcerosos gástricos presentan una población de células G antrales superior a lo normal, posiblemente debida a la mayor prevalencia de gastritis crónica atrófica de la mucosa del antro.
10. En la gastritis crónica atrófica de la mucosa del cuerpo gástrico disminuye la densidad celular del área glandular de la mucosa del cuerpo, sin alterarse la morfología del área epitelial superficial de la citada zona.
11. En la gastritis crónica atrófica del antro gástrico disminuye la densidad celular del área glandular de la mucosa del antro gástrico.
12. En la gastritis crónica atrófica del antro gástrico se produce un aumento en la población de células G antrales.

BIBLIOGRAFIA

**BIBLIOGRAFIA**

1. OKANO H., KODAMA T., TAKINO T. (1988): Development of and Clinical Experience with a New T.V. monitoring system in electronic endoscopy. *Endoscopy*; 20:45-47.
2. McCLOY R.F. (1987): Endoscopy. *Current Opinion in Gastroenterology*; 3: 967-970.
3. REY F.J., ALBUISSON M., GREFF M., y cols (1988): Electronic Video-endoscopy: Preliminary results of imaging modification. *Endoscopy*; 20:8-10.
4. KIMURA K., YOSHIDA Y., ITO K. (1988): Image processing and analysis with the electronic endoscope. *Toshiba Medical Review*; 25:1-10.
5. CACABELOS R. (1988): Inteligencia Artificial. *Jano*; 34(822):77-95.
6. PC MAGAZINE (ENERO 1988): Tendencias : Lo que el ordenador puede ver. pp 140-146.
7. LOUD A.V., ANVERSA P. (1984): Morphometric analysis of biologic processes. *Lab. Invest.*; 50:250:252
8. PESCE C.M. (1987): Biology of disease: Defining and interpreting diseases through morphometry. *Lab. Invest.*; 56:568-575.
9. OOMS E.C.M., KURVER P.H.J., VELDHUIZEN R.W. y cols (1983): Morphometric grading of bladder tumors in comparison with histologic grading by pathologist. *Hum. Pathol.*; 14:144-148.
10. PESCE C.M. (1985): Morphometric studies need review by statisticians. *Am. J. Clin. Pathol.*; 84:258-260.
11. BACUS J.W., GRACE L.J. (1987): Optical microscope system for standardized cell measurements and analysis. *Applied Optics*; 26(16): 3280-3293.
12. RANCHOD M., KEMPSON R.L. (1977): Smooth muscle tumours of the gastrointestinal tract and retroperitoneum: a pathologic analysis of 100 cases. *Cancer*; 39: 255-260.
13. BAAK J.P.A., VAN DOP H., DE NOO NIEWLAAT A.J.E. y cols (1982): Prognostic indicators in breast cancer: morphometric methods. *Histopathology*; 6:327-334.
14. STENVIST B., BENGTTSSON E., ERIKSSON O., y cols (1981): Correlation between cytometric features and mitotic frequency in human breast carcinoma. *Cytometry*; 1:287-291.
15. VAN DER LINDEN H.C., BAAK J.P.A., SMUELDERS A.W.M., y cols (1986): Morphometry of breast cancer: comparison of the primary tumours and the auxiliary lymph node metastases. *Pathol. Res. Pract.*; 181:236-240.
16. BACUS S. (1988): An optical microscope image analysis system with clinical applications. *International Clinical Products Review (I.C.P.R.)*; March-April: 29-35.
17. BHATTACHARJEE D.K., HARRIS M., FARAGHER E.B. (1985): Nuclear morphometry of epitheliosis and intraductal carcinoma of the breast. *Histopathology*; 9:511-516.
18. NIAZI N.H., LEIGH R., CROWE P., MARSH M.N. (1984): Morphometric analysis of small intestinal mucosa: Methodology, epithelial volume compartments and enumeration of inter-epithelial space lymphocytes. *Virchows Arch (A)*; 404:49-56.
19. BARRY J.D., SHARKEY F.E. (1985): Observer reproductibility during computer-assisted planimetric measurements of nuclear features. *Hum. Pathol.*; 16:225-227.
20. PITHA J.V. (1985): Computer-

## Bibliografía

- assisted planimetry. *Hum. Pathol.*; 16:1284-1285.
21. PROIA A.D., CHANDLER D.B., HAYNES W.L. y cols (1988): Quantitation of corneal neovascularization using computerized image analysis. *Lab. Invest.*; 58:473-479.
  22. BOON M.E., TROT P.A., VAN KAAM H., y cols (1982): Morphometry and cytodiagnosis of breast lesions. *Virchows Arch. (A)*; 396:9-14.
  23. STENKVIST B., BENGTSSON E., ERIKSSON O., y cols (1981b): A morphometric expression of differentiation in fine-needle biopsies of breast cancer. *Cytometry*; 1:292-296.
  24. OVERGAARD NIELSEN H., HALKEN S., LORENTZEN M. (1980): Quantitative studies of the gastrin-producing cells of the human antrum. *Acta. Pathol. Microbiol. Scand. (Sect A)*; 88:255-260.
  25. BLENDIS L.M., ORREGO H., CROSSLEY I.R., y cols (1982): The role of hepatocyte enlargement in hepatic pressure in cirrhotic and noncirrhotic alcoholic liver disease. *Hepatology* 2:539-545.
  26. MUELLER O. (1984): The quantification of the rat gastric mucosa by morphometric methods. *Scand. J. Gastroenterol.*, Suppl 101:1-6.
  27. ELIAS H., HYDE D.M., MULLENS R.S., LAMBERT F.C. (1981): Colonic adenomas: stereology and growth mechanisms. *Dis. Colon Rectum*; 24:33-37.
  28. EPSTEIN J.L., BERRY S.J., EGGLESTON J.C. (1984): Nuclear roundness factor. *Cancer*; 54:1666-1669.
  29. UPHOLD J.B. y cols (1987): Three-dimensional reconstruction of tissue using computed generated images. *J. Neurosci. Methods.*; 20(2):131-138.
  30. NAKAMURA S., KINO I. (1984): Morphogenesis of minute adenomas in familial polyposis coli. *J. Natl. Cancer Inst.*; 73:41-46.
  31. TAKAHASHI T. (1978): Three-dimensional morphology of the liver and related disorders. *Virchows Arch. (A)*; 377:97-105.
  32. MARATKA Z. (1986): Terminología, definiciones y criterios diagnósticos en endoscopia digestiva (edición en español). Normed verlag. Bad Homburg. Alemania federal
  33. DUNN D.H., EISENBERG M.M. (1987): Anatomía aplicada y anomalías del estómago. En: *Gastroenterología Bockus* (4ª ed español) Tomo II. J.E. Berk (Ed). Salvat. Barcelona. p 960.
  34. VARGHAUD J.E., SVANES K., SVANES C., LEKVEN J. (1984): Gastric blood flow determination: intramural distribution and arteriovenous shunting of microspheres. *Am. J. Physiol.*; 247:G468-G479.
  35. OWEN D.A. (1986): Normal histology of the stomach. *Am. J. Surg. Pathol.*; 10:48-61.
  36. BOGOMOLETZ W.V., FILIPE M.I., POTET F. (1984): Intérêt de l'histochemie des mucines dans le tube digestif normal et pathologique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 8:364-372.
  37. FALLAH H., SCHUMAN B.M., GOODWIN J. (1976): Scanning electron microscopy of gastroscopic biopsies. *Gastrointestinal Endoscopy*; 22:137-144.
  38. YEOMANS N.D. (1985). The gastric mucus cell: Structural considerations. *Med. J. Australia*; 142 (suppl):S3-S4.
  39. KRAUSE W.J., IVEY K.J., BASKIN W.N., MaC KERCHER P. (1977): Ultrastructure of the human piloric glands with emphasis on the mucous cell component. *Acta Anat.*; 99:1-10.
  40. BLOM H. (1985): The structure of normal and regenerating rat oxyntic mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.*; 20 (supp 110):75-80.
  41. FORTE J.G., BLACK J.A., FORTE T.M., y cols (1981): Ultrastructural activity in gastric oxyntic cells.

## Bibliografía

- Am. J. Physiol.; 241: G349-G358.
42. HELANDER H.F., HIRSCHOWITZ B.I. (1974): Quantitative structural studies on inhibited and partly stimulated gastric parietal cells. *Gastroenterology*; 67: 447-452.
  43. AARIMAA M., SÖDERSTRÖM K-O, KALIMO H., y cols (1984): Morphology and function of parietal cells after proximal selective vagotomy in duodenal ulcer patients. *Scand. J. Gastroenterol.*; 19: 787-797.
  44. MORENO F.J., TORREBLANCA J., IBAÑEZ F., LOPEZ-CAMPOS J.L. (1987): Estudio cualitativo y ultraestructural de la acción de distintos fármacos antiúlcerosos sobre las células parietales de la mucosa gástrica de rata. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*; 72:321-328.
  45. HELANDER H.F. (1981): The cells of the gastric mucosa. *Int. Rev. cytoiog.*; 30: 364-382.
  46. HELANDER H.F. (1968): Light and electron microscopy of the gastric mucosa. En: *The physiology of gastric secretion*. L.S. Semb y J. Myren (eds). Universitetsforlaget. Oslo. pp 58-70.
  47. BLOOM S.R. (1987): Gut hormones. *Current Opinion in Gastroenterology*; 3:938-943.
  48. SOLCIA E., CAPELLA C., BUFFA L. y cols (1982): The diffuse endocrine-paracrine system of the gut in health and disease. Ultrastructural features. En: *Structure of the gut*. J.M. Polak, S.R. Bloom, N.A. Wright y M.J. Daly (eds). Glaxo. Ware, Herts, U.K. pp 25-36.
  49. POLAK J.M., BUCHAN A.M.J., PROBERT L. y cols (1982): Regulatory peptides in endocrine cells and autonomic nerves: electron immunocytochemistry. En: *Structure of the gut*. J.M. Polak, S.R. Bloom, N.A. Wright y M.J. Daly (eds). Glaxo. Ware, Herts. U.K. pp 11-24.
  50. SOLCIA E., CAPELLA A., BUFFA R., y cols (1981): Endocrine cells of the digestive system. En: *Physiology of the gastrointestinal tract*. J.R. Johnson (ed). Raven Press. New York.
  51. VARNDELL J.M., HARRIS A., TAPIA F.J. y cols (1983): Intracellular topography of immunoreactive gastrin demonstrated using electron immunocytochemistry. *Experientia*; 39(7): 713-717.
  52. McINTYRE P.L.E., PIRIS J., (1980): Quantification of human gastric G cell density in endoscopic biopsy specimens. Effect of shape of specimen. *J. Clin. Pathol.*; 33: 513-516.
  53. OBERHOLZER M., HEITZ P.U., KLOEPEL G., EHRSAM R.E. (1984): Morphometry in endocrine pathology. *Pathol. Res. Pract.*; 179: 220-224.
  54. LARSSON L.I. (1980): Gastrointestinal cells producing endocrine, neurocrine and paracrine messengers. *Clin. Gastroenterol.*; 9: 485-516.
  55. SOLL A.H. (1981): Physiology of isolated canine parietal cells: receptors and effectors regulating function. En: *Physiology of the digestive tract*. Johnson L.E. (ed). Raven Press. New York. pp 673-691.
  56. PARADISO A.M., NEGULESCU P.A., MACHEN T.E. (1986):  $\text{Na}^+\text{-H}^+$  and  $\text{Cl}^-\text{-H}(\text{HCO}_3^-)$  exchange in gastric glands. *Am. J. Physiol.*; 250:G524-G534.
  57. SOLL A.H. (1980): Secretagogue stimulation of  $^{14}\text{C}$ -amynopirine accumulation by isolated canine parietal cells. *Am. J. Physiol.*; 238:G366-G375.
  58. FORTE J.G., FORTE T.M., BLACK J.M. y cols (1983): Correlation of parietal cell structure and function. *J. Clin. Gastroenterol.*; 5(suppl. 1):17-28.
  59. ISHIKAWA S., SPERELAKIS N. (1987): A novel class ( $\text{H}_3$ ) of histamine receptors on perivascular

## Bibliografía

- nerve terminals. *Nature*; 327: 158-160.
60. ARRANG J.M., GARBANG M., LANCELOT J-C y cols (1987): Highly potent and selective ligands for histamine H<sub>3</sub>-receptors. *Nature*; 327:117-122.
61. LONDONG W. (1986): Present status and future perspectives of muscarinic receptors antagonist. *Scand. J. Gastroenterol.*; 21(suppl 125):55-59.
62. SEWING K.F., HANNEMANN H. (1986): Interaction of ranitidine and famotidine with guinea pig isolated parietal cells. *Digestion*; 33:274-278.
63. REEVES J.J., STABLES R. (1987): The antisecretory profile of action of the H<sub>2</sub> receptor antagonists, famotidine, loxidine, ranitidine and L-643,441 on the rat isolated gastric mucosa. *Agents Actions*; 20:22-28.
64. SOLL A.H. (1986): Mechanisms of action of antisecretory drugs: studies on isolated canine fundic mucosal cells. En: *The stomach and duodenum: consensus and controversy*. American Gastroenterological Association Postgraduate Course. San Francisco.
65. PENDLETON R.G., BENDESKY R.J., COOK P.G. (1987): Effects of atropine upon various components mediating postprandial gastric acid secretion in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 240: 396-399.
66. LORENZ W., THON K., BARTH H., y cols (1983): Metabolism and function of gastric histamine in health and disease. *J. Clin. Gastroenterol.*; 5(suppl 1): 37-56.
67. LORENZ W., BARTH H., WELE E. (1970): Histamine and histamine methyl-transferase in the gastric mucosa of man, pig, dog and cow. *Naunyn-Schmiedelberg's Arch. Pharmacol.*; 267:421-432.
68. REYNOLDS E.H., CARNEY M.W.P., TOONE B.K., y cols (1987): Transmethylation and neuropsychiatry. *R.B.C.*; S1:93-102.
69. BORCHARDT R.T. (1980): N- and O-methylation. En: *Enzymatic basis of detoxication (vol II)*. Jakoby W.B. (ed). Academic Press. New York. pp 43-62.
70. BARTH H., LORENZ W. (1978): Structural requirements of imidazole compounds to be inhibitors or activators of histamine methyl-transferase: investigations of histamine analogues and H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *Agents actions*; 8: 359-365.
71. BARTH H., TROIDL H., LORENZ W. y cols (1977): Histamine and peptic ulcer disease: Histamine methyl-transferase activity in gastric mucosa of control subjects and duodenal ulcer patients before and after surgical treatment. *Agents Actions*; 7: 75-79.
72. MAUGER J.P., CLARET M. (1986): Nouveaux messagers intracellulaires de l'action d'hormones, de neurotransmetteurs et des certains peptides dans l'appareil digestif. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 10: 669-676.
73. FORTE J.G., LEE H.C. (1977): Gastric adenosine triphosphates: A review of their possible role in HCl secretion. *Gastroenterology*; 73:921-926.
74. MUALLEN S., SACHS G. (1984): Changes in cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in isolated parietal cells: differential effects of secretagogues. *Biochim. Biophys. Acta*; 805:181-185.
75. STRAMENTOLINI G. (1987): Various pharmacological aspects of S-adenosylmethionine: an overview. *R.B.C.*; S1: 67-80.
76. BLOCH K. (1987): Regulation of phospholipid biosynthesis by sterols. *R.B.C.*; S1:13-19.
77. KELLY K.L. (1987): Hormonal regulation of phospholipid methyl-transferase in rat adipocytes. *R.B.C.*; S1:21:29.

## Bibliografía

78. REYL-DESMARS F.J. (1988): Mécanisme d'action des hormones au niveau des protéines regulatrices de l'adenylate cyclase. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 12:149-155.
79. PFEIFFER A., ROCHLITZ H., PAUMGARTNER G., (1987): Sûr le mécanisme du synergisme entre les agonistes cholinergiques et l'AMP dans la sécrétion de l'acide gastrique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 11(2 bis):228A
80. LEWIN M.J.M. (1985): La différence de potentiel (DDP) transépithéliale gastrique: éléments constitutifs et signification physiologique. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 9(12 bis): 53-57.
81. SPENNEY J.G. (1983): Biochemical mechanisms of acid secretion by gastric parietal cells. *J. Clin. Gastroenterol.*; 5(suppl 1): 7-15.
82. FLEMSTROM G., GARNER A. (1982): Gastroduodenal  $\text{HCO}_3^-$  transport characteristics and proposed role in acidity regulation and mucosal protection. *Am. J. Physiol.*; 242: G183-G193.
83. SACHS G. (1977):  $\text{H}^+$  transport by a non-electrogenic gastric ATPase as a model for gastric secretion. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*; 79:132-162.
84. LEWIN M.J.M. (1985b): Molecular mechanisms of gastric acid secretion. En: *Molecular and cellular biology of digestion*. Desnuelle P., Nöreno, Sjöström H. (Eds). Elsevier/North Holland. Amsterdam.
85. WOLOSIN J.M., FORTE J.G. (1984): Stimulation of oxyntic cell triggers  $\text{K}^+$  and  $\text{Cl}^-$  conductances in apical  $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$  ATPase membrane. *Am. J. Physiol.*; 246:C537-C545.
86. HERSEY S.J. (1981): Energy source for secretion in gastric glands. *Fed. Proc.*; 40:2511-2518.
87. RAUFMAN J.P. y COSOWSKY L.N. (1988): Essential role of calmodulin in mediating carbachol and CCK-induced augmentation of cAMP levels in cholera-toxin treated chief cells. *Gastroenterology International*; 1(suppl 1):220A
88. TURNBERG L.A. (1985): pH gradients in the gastroduodenal mucous gel. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 9 (12 bis): 13-15
89. HEYLINGS J.R., HAMPSON S.E., GARNER A., (1985): Endogenous E-type prostaglandins in regulation of basal alkaline secretion by amphibian duodenum in vitro. *Gastroenterology*; 88: 290-294
90. ISEMBERG J.I., SMEDFORDS B., JOHANSSON C., (1985): Effect of graded doses of intraluminal  $\text{H}^+$ , prostaglandin  $\text{E}_2$ , and inhibition of endogenous prostaglandins synthesis on proximal duodenal bicarbonate secretion in unanesthetized rat. *Gastroenterology*; 88: 303-307
91. YEOMANS N.D. (1985b): Gastric mucus. Chemistry, synthesis and secretion. *Med. J. Australia*; 142 (suppl): 7-8.
92. BULBENA O., ESCOLAR G., ESPLUGUES J.V. y cols (1986): Efectos del acexamato de zinc sobre la síntesis de moco gástrico en la úlcera por estrés. Estudio comparativo con otros fármacos. *Rev. Farmacol. Clin. Exp.*; 3 (2): 105-109.
93. ASADA S., MATSUMOTO A., TEI H., y cols (1988): Quantification of mucus in the gastric mucosa by video image processor. *Gastroenterology International*; 1(suppl 1): 494A.
94. CAES F., WILLENS G., (1984): The effect of gastrin and CCK-like peptides on epithelial cell proliferation in stomach. *Scand. J. Gastroenterol.*; 19 (101): 7-11.
95. McDONALD T., JORNVALL J., NILSSON G., y cols (1979): Characterization of a gastrin-releasing peptide from porcine non-antral gastric tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 20:227-233.

## Bibliografía

96. HOLST J.J., KNUHTSEN S., JENSEN S.L., y cols (1984): Interrelation of nerves and hormones in stomach and pancreas. En: Basic Science in Gastroenterology: Physiology of the gut. J.M. Polak, S.R. Bloom, N.A. Wright / A.G. Butler (Eds.). Glaxo. Ware, Herts, U.K. pp 85-99.
97. VAYSSE N. (1988): Les peptides de la famille bombésine: de la physiologie aux applications thérapeutiques potentielles. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 12:447-453.
98. CHRISTIANSEN L.A. (1984): The metabolism of gastrin-34, gastrin-17, and gastrin-14 in the isolated perfused pig liver. *Scand. J. Gastroenterol.*; 19:131-138.
99. DOMORI Y. (1986): Immunohistochemistry and morphometry of gastrin cells in the rat piloric antrum during starvation. *Anat. Embriol (Berl)*; 175:7-14.
100. ARQUIOLA E., GARCIA-GUERRA D., MONTIEL L. (1987): La Úlcera Gastroduodenal. Historia de una enfermedad. Doyma, Barcelona.
101. BRINTON W. (1857): On the pathology, symptoms and treatment of ulcer of the stomach. Churchill, Londres.
102. JENNINGS D. (1940): Perforated peptic ulcer. Changes in age-incidence and sex distribution in the last 150 years. *Lancet*; 1:395-398, 444-447.
103. TIDY H. (1945): The incidence of peptic ulcer in St. Thomas Hospital, 1910-1937. *Br. Med. J.*; 1:319-324.
104. BONNEVIE O. (1985): Changing demographics of peptic ulcer disease. *Dig. Dis. Sci.*; 30(11):8S-14S.
105. BROWN R.C., LANGMANN M.J.S., LAMBERT P.H. (1976): Hospital admission for peptic ulcer during 1958-1972. *Br. Med. J.*; 1:35-37.
106. KURATA J.H., HONDA G.D., FRANKL H. (1982): Hospitalization and mortality rates for peptic ulcer; a comparison of a large health maintenance organization and United States data. *Gastroenterology*; 83:1008-1016.
107. SONNENBERG A. (1987): Changes in physician visit for gastric and duodenal ulcer in the United States during 1958-1984 as shown by National disease and therapeutic Index. *Dig. Dis. Sci.*; 32: 1-7.
108. GUSTAVSSON S., KELLY K.A. MELTON L.J. III, ZINSMEISTER A.R. (1988): Trends in peptic ulcer surgery. A population-based study in Rochester, Minnesota, 1956-1985. *Gastroenterology*; 94:688-694.
109. WYLLIE J.H., CLARK C.G., ALEXANDER-WILLIAMS J. y cols. (1981): Effect of cimetidine on surgery for duodenal ulcer. *Lancet* i:1307-1308.
110. SUSSER M., STEIN A. (1962): Civilization and peptic ulcer. *Lancet*; 1:115-119.
111. SONNENBERG A. (1985): Geographics and temporal variations in the occurrence of peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroenterol.*; 20 (suppl 110): 11-24.
112. BOYD E.J.S., WORMSLEY K.G. (1987): Etiología y patogenia de la úlcera péptica. En: *Gastroenterología Bockus*, 4ª edición, tomo II. J.E. Berk (ed). Salvat, Barcelona. p. 1135-1136.
113. MACKAY C. (1977): Prevalence of peptic ulcer and its complications. *Scot. Med. J.*; 22:288-289
114. HANSEN J.L. (1958): Necropsy statistic on chronic gastric and duodenal ulcer in Copenhagen during forty years: a method to calculate the incidence in the living population from autopsy figures. *Schweiz. Z. Path. Bakt.*; 21:441-445
115. SONNENBERG A., HAAS J.

## Bibliografía

- (1986): Join effect of occupation and nationality on the prevalence of peptic ulcer in German workers. *Br. J. Int. Med.*; 43(7):490-493.
116. SANCHEZ LIMARDO L., ALEJO F., GOMEZ MOLI F., SANTANA A. (1987): Etude endoscopique et histologique de la muqueuse gastrique dans une population de japonais inmigrés suivis pendant 4 ans. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 11(2 bis):223A.
117. BARBERANI F., NICOLAO V., FIORINI M.A., PALUMBO M. (1988): Seasonal periodicity of uncomplicated and complicated peptic ulcer. Relationship with temperature, barometric pressure and humidity. *Endoscopy*; 20 (suppl 2): 88
118. FREDERIKSEN H.J.B., MATZEN P., MADSEN P., y cols (1984): Spontaneous healing of duodenal ulcers. *Scand. J. Gastroenterol.*; 19: 417-421.
119. GITLIN N., McCULLOUGH A.J., SMITH J.L. y cols (1987): A multicenter, doble blind, randomized, placebo-controlled comparison of nocturnal and twice-a-day famotidine in the treatment of active duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*; 92: 48-53.
120. LAURITSEN K. (1988): Omeprazole and cimetidine in treatment of ulcers of the body of the stomach: Double blind comparative trial. A danish multicentre trial. *Gastroenterology International*; 1(suppl 1):27A.
121. LANGMANN M.J.S. (1979): Peptic ulcer. En: *The epidemiology of chronic digestive disease*. MJS Langmann (ed). E. Arnold, Londres, pp 9-39.
122. PREVENTULCUS 90 (1987): Libro Blanco. Estudio sociológico. Glaxo, Madrid.
123. DUCONS J.A., LANAS A., MARQUEZ M., y cols. (1987): Aspectos epidemiológicos de la úlcera péptica en Aragón. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*; 62:221-226.
124. KURATA J.H., HAILE B.M., ELASHOFF J.D. (1985): Sex differences in peptic ulcer disease. *Gastroenterology*; 88:853-854.
125. OSTENSEN H., GUDMUNSEN T.E., BOLZ K.D., y cols. (1985): The incidence of gastric ulcer and duodenal ulcer in North Norway. A prospective epidemiological study. *Scand. J. Gastroenterol.*; 20:189-192.
126. PULVERTAFT C.N. (1959): Peptic ulcer in town and country. *Br. J. Prev. Soc. Med.*; 13:131-139.
127. MISIEWICK J.J. (1984): Medical management of peptic ulcer. *Post. Med. J.*; 60:751-759.
128. JENSEN D.M. (1986): Economic and health aspect of peptic ulcer disease and H<sub>2</sub>-receptors antagonist. *Am. J. Med.*; 81:42-48.
129. ROTTER J.I., RIMOIN D.L. (1977): Peptic ulcer disease. A heterogeneous group of disorders?. *Gastroenterology*; 73: 604-607.
130. SAINZ SAMITIER R., LANAS ARBELOA A. (1986): Heterogeneidad de la úlcera péptica. Aspectos genéticos. *An. Med. Intern.*; 3(4): 186-189.
131. DOLL R., KELLOCK T.D. (1951): The separate inheritance of gastric and duodenal ulcer. *Ann. Eugen.*; 16:231-240.
132. EBERHARD G. (1968): Peptic ulcer in twins. A study in personality, heredity and environment. *Acta Psychiat Scand*; 44(sup): 205-209.
133. GARCIA PAGES A. (1985): Conceptos actuales sobre la fisiopatología de la úlcera péptica. *Gastroenterol Hepatol*; 8:157-164.
134. GOEDHARD J.G., PEÑA A.S.,

## Bibliografía

- BIEMOND I., y cols (1987): ABO and Lewis blood groups, secretor status and duodenal ulcer disease. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol*; 2:69-73.
135. LAM S.K., ONG G.B. (1976): Duodenal ulcers: early and late onset. *Gut*; 17: 169-179.
136. ELLIS A. (1985): The genetics of peptic ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.*; 20(sup 110):25-27.
137. ROTTER J.I., PETERSEN G.M., SAMLOFF I.M., y cols (1979): Genetic heterogeneity of familial hyperpepsinogenemic I and normopepsinogenemic I duodenal ulcer disease. *Ann. Intern. Med.*; 91:372-381.
138. MARTINEZ PINA A. (1979): *Patología psicósomática en clínica médica y psicológica*. Harofarma, Barcelona.
139. ALEXANDER F. (1950): *Psychosomatic medicine*. Norton, New York.
140. FELDMAN M., WALKER P., GREEN J.L., WEINGARDEN K. (1986): Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. A multidimensional case-controlled study. *Gastroenterology*; 91:1370-1379
141. TAKEUCHI K., FUROKAWA O., OKAWA S. (1986): Induction of duodenal ulcers in rats under water-immersions stress conditions: Influence of stress on gastric acid and duodenal alkaline secretion. *Gastroenterology*; 91: 554-563.
142. ADAMI H.O., BERGSTRÖM R., NYREN O. y cols (1987): Is duodenal ulcer really a psychosomatic disease? A population-based case-control study. *Scand. J. Gastroenterol.*; 22:889-896.
143. RYDNING A., BERSTAD A. (1985): Dietary aspects of peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroent.*; 20(sup 110):29-33.
144. RIGAUD D., ROYER I. (1988): Les fibres alimentaires: réalités et fictions. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 12:133-148.
145. RYDNING A., WEBERG R., LANGE O., BERSTAD A. (1986): Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacids and fiber diet. *Gastroenterology*; 91:56-61.
146. GRANT H.W., PALMER K.R., KELLY R.W. y cols (1988): Dietary linoleic acid, gastric acid and prostaglandin secretion. *Gastroenterology*; 94:955-959.
147. HART M.H., GRANDJEAN C.J., PARK J.H.Y. y cols (1988): Essential fatty acid deficiency and postresection mucosal adaptation in the rat. *Gastroenterology*; 94: 682-687.
148. KINSELLA J.E. (1981): Dietary fat and prostaglandins: possible beneficial relationships between food processing and public health. *Food Technol*; 35:89-98.
149. BIANCHI PORRO G., PETRILLO M., GROSSI E., LAZZARONI M. (1980): Smoking in duodenal ulcer. *Gastroenterology*; 79:180-181.
150. BAUERFEIND P., CILLUFO T., FIMMEL C.J. y cols (1987): Does smoking interfere with the effect of histamine H2-receptor antagonist on intragastric acidity in man? *Gut*; 28: 549-56.
151. PARENTE F., LAZZARONI M., SANGALETTI O., BIANCHI PORRO G. (1985): Cigarette smoking, gastric acid secretion, and serum pepsinogen I concentrations in duodenal ulcers patients. *Gut*; 26: 1327-1332.
152. LANAS ARBELOA A., SAINZ SAMITIER R. (1985): Tabaco y úlcera péptica. *Gastroenterol Hepatol*; 8:530-537.
153. BATTAGLIA G., DI MARIO F., PICCOLI A., y cols (1987): Clinical markers of slow healing and relapsing gastric ulcer. *Gut*; 28: 210-215.

## Bibliografía

154. LAM S.K., LAU W.Y., CHOI T.K., y cols. (1986): Prostaglandin E<sub>1</sub> (misoprostol) overcomes the adverse effect of chronic cigarette smoking in duodenal ulcer healing. *Dig. Dis. Sci.*; 31(sup):68S-74S
155. SOLHAUG J.H., CARLING L., GLISE H., y cols (1987): Ulcer recurrences following initial ulcer healing with sucralfate or cimetidine. *Scand. J. Gastroent.*; 22(sup127): 77-80.
156. SZABO S., TRIER J.S., BROWN A., SCHNOOR J. (1985): Early vascular injury and increased vascular permeability in gastric mucosal injury caused by ethanol in the rat. *Gastroenterology*; 88:228-236.
157. ITO S., LACY E.R. (1985): Morphology of rat gastric mucosal damage. Defense and restitution in the presence of luminal ethanol. *Gastroenterology*; 88:250-260.
158. TRIER J.S., SZABO S., ALLAN C.H. (1987): Ethanol-induced damage to mucosal capillaries of rat stomach. Ultrastructural features and effect of prostaglandin F<sub>2β</sub> and cisteamine. *Gastroenterology*; 92:13-22
159. KIRK A.P., DOOLEY J.S., HUNT R.H. (1980): Peptic ulceration in patients with chronic liver disease. *Dig. Dis. Sci.*; 25:756-760.
160. SPIRO H.M. (1962): Stomach damage for aspirin, steroids and antimetabolites. *Am. J. Dig. Dis.*; 7:733-740
161. RAINSFORD K.D. (1985): Antinflammatory drugs and the gastrointestinal mucosa. *Gastroenterol Clin Biol*; 9:98-101
162. MEYER R.A., MCGINLEY D., POSALAKY Z. (1986): Effect of aspirin on tight junction structure of the canine gastric mucosa. *Gastroenterology*; 91: 351-359
163. DIAL E.J., LICHTENBERGER L.M. (1986): Development of gastric mucosal protection against acid in the rat. Role of corticosteroids and prostaglandins. *Gastroenterology*; 91: 318-324.
164. KERN F., CLARK G.M., LUKENS J.G. (1957): Peptic ulceration occurring during therapy for rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*; 33:25-31.
165. WARREN J.R. (1983): Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*; I:1273
166. MARSHALL B.J. (1983): Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*; I:1273-1275
167. MARSHALL B.J., WARREN J.R. (1984): Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*; I:1311-1315
168. MEGRAUD F., LAMOULIATTE H. (1987): *Campylobacter pylori*: vers la reconnaissance d'un nouveau pathogène?. *Gastroenterol Clin Biol*; 11:539-542.
169. CAMILLEKI J.P., TRICOTTET V., BRUNEVALL P., y cols (1986): Microorganismes campylobacter-like et anomalies de l'épithelium de surface en pathologie gastrique. Etude en microscopie photonique et électronique. *Gastroenterol Clin Biol*; 10(2 bis):3A.
170. VAIRA D., HOLTON J., CAIRNS S.R. y cols (1988a): Urease test for *Campylobacter pylori* (CP): care in interpretation. *J. Clin. Pathol*; 41:812-813.
171. HAZELL S.L., LEE A. (1986): *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back diffusion, and gastric ulcers. *Lancet*; 2:15-17
172. MORRIS A., NICHOLSON G. (1987): Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol*; 92:192-199.

## Bibliografía

173. RABBE M.P. y MEGRAUD F. (1988): Titrage des anticorps anti-Campylobacter pylori par ELISA. *Gastroenterol Clin Biol*; 12:587-588
174. JONES D.M., ELRIDGE J., FOX A.J. y cols (1986): Antibody to the gastric Campylobacter-like organism (*Campylobacter pyloridis*), clinical correlation and distribution in the normal population. *J Med Microbiol*; 22:57-62.
175. VAIRA D., HOLTON J., CAIRNS S.R. y cols (1988b): Decreased antibody titres to campylobacter pylori after treatment of gastritis. *Br. Med. J.*; 297:397.
176. SAMANTA A., CHEN T., NAHASS D. y cols (1988): Does campylobacter pylori influence gastric ulcer healing?. *Gastroenterology International*; 1(suppl1): 937A.
177. MARSHAL B.J., GOODWIN C.S., WARREN J.R. y cols (1987): Long term healing of gastritis and low duodenal ulcer relapse after eradication of campylobacter pyloridis. A prospective double-blind study. *Gastroenterology*; 92:1518 (abstr)
178. CLAUSEN M.R., FRANZMANN M., BONNEVIE O., y cols (1988): *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcer. A two-year follow-up study with biopsies every third month. *Gastroenterology International*; 1(suppl1):868A.
179. LE BODIC M.F., BARRE P., FRELAND C. y cols (1987): *Campylobacter pylori* et muqueuse gastrique: étude histologique, bactériologique et résultats préliminaires d'une enquête épidémiologique dans la région nantaise. *Gastroenterol Clin Biol*; 11:543-549.
180. VAIRA D., D'ANASTASIO C., HOLTON J., y cols (1988c): *Campylobacter pylori* in abattoir workers: Is it a zoonosis?. *Lancet* (24/9/88): 725-726.
181. JIMENEZ M.L., BLANCO M., PAJARES J.M., LOPEZ BREA M. (1986): Aislamiento de *Campylobacter pyloridis* en lesiones inflamatorias y ulcerativas de la mucosa gastroduodenal, y estudio de la respuesta serológica. *Rev Esp Microbiol Clin*; 1:356-368
182. LAMOULIATTE H., MEGRAUD F., DE MASCAREL H. y cols (1986): *Campylobacter pyloridis* et gastralgies. Corrélations endoscopiques, histologiques et bactériologiques. *Gastroenterol Clin Biol*; 10(2 bis): 185A.
183. GULLOTTA R., GIANQUINTO G., CAPRINO B., y cols (1988): Frequency of campylobacter-like organisms in the gastric mucosa: a large population study. *Gastroenterology International*; 1(suppl1): 853A.
184. DOOLEY C.P. y COHEN H. (1988): The clinical significance of campylobacter pylori. *Ann. Inter. Med.*; 108:70-79.
185. BROOKS F.P. (1985): The pathophysiology of peptic ulcer disease. *Dig. Dis. Sci.*; 30(suppl 11): 15S-29S.
186. KAY A.W. (1953): The effect of large doses of histamine on gastric secretion of HCl. *Br. Med. J.*, ii:77-80.
187. REID B.J., WEINSTEIN W.M., LEWIN K.J. y cols. (1988): Endoscopic biopsy can detect high-grade dysplasia or early adenocarcinoma in Barrett's esophagus without grossly recognizable neoplastic lesions. *Gastroenterology*, 94: 81-90.
188. THOMAS G.D.H., DIXON M.F., SMEETON M.C. y cols. (1983): Observer variation in the histological grading of rectal carcinoma. *J. Clin. Pathol.*, 36: 385-391.
189. MARCHEWSKY A.M. y GIL J. (1986): Applications of compute-

## Bibliografía

- rized interactive morphometry in pathology. A model for computer generated diagnosis. *Lab. Invest.*, 54: 708-716.
190. WEIBEL E.R. (1979): Stereological methods. Practical Methods for biological morphometry. Vol 1, Londres, Academic Press.
191. BOON M.E., KURVER P.J., BAAK J.P., y THOMPSON H.T. (1981): The application of morphometry in gastric cytological diagnosis. *Virchows Arch.*, 393: 159-164.
192. AASE S., ROLAND M., LIAVAG I., y DAHL E. (1985): Stereological analysis of human parietal cells before and 6 months after vagotomy. *Scand. J. Gastroenterol.*, 20: 257-267.
193. PIPER D.W. (1979): Pruebas de función gástrica. En: *Clínica Gastroenterológica*. R.I. Russell (ed.). Vol6, nº2. Salvat. Barcelona. pp 1-31.
194. TYTGAT G.N.J., OFFERHAUS G.J.A., VAN MINNEN, A.J. y cols. (1986): Influence of oral 15(R)-15-Methyl Prostaglandin E<sub>2</sub> on human gastric mucosa. A light microscopic, cell kinetic and ultrastructural study. *Gastroenterology*, 90: 1111-1120.
195. SALLEBERT S., MANCHERON H., SEVESTRE H., y cols. (1988): Étude histomorphométrique de la muqueuse gastrique au cours de l'hypertension portale. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 12: 89-92.
196. GUTIERREZ O., LEHY T., RENE E. y cols (1985): Celular epithelial proliferation in antral and fundic human gastric mucosa. Role of superselective vagotomy and its relationship with gastritis. *Dig. Dis. Sci.*, 30: 1034-1042.
197. COX A.J. (1952): Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *AMA Arch. Pathol.*, 54: 407-422.
198. CARD W.I. y MARKS I.N. (1960): The relationship between the acid output of the stomach following "maximal" histamine stimulation and the parietal cell mass. *Clin Sci.*, 19: 147-163.
199. MYREN J. y SEMB L.S. (1968): Relationship between the number of parietal cells and gastric secretion of acid. En: *The physiology of gastric secretion*. L.S. Semb y J. Myren (Eds.). Universitetsforlaget. Oslo. pp 159-163.
200. COUPE M.O., BISHOP A., SPRINGER C.J. y cols (1988): Enterochromaffin-like (ECL) cells in hipergastrinaemic duodenal ulcer disease. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 974 A
201. RIBET A., BALAS D., BASTIE M.J. y cols. (1982): Long term effects of H<sub>2</sub>-receptors antagonist (cimetidine and ranitidine) on the human gastric and duodenal mucosa. En: *Basic Science in Gastroenterology: Structure of the gut*. J.M. Polak, S.R. Bloom, N.A. Wright y M.J. Daly (eds.). Glaxo, Ware, Herts, U.K., pp 157-176.
202. YOKOTA H., YANAKA A. y MUTO H. (1988): Effect of H<sup>+</sup> K<sup>+</sup> ATPase inhibitor (omepazole) on parietal cell sensitivity in duodenal ulcer patients. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 480A.
203. MARKS I.N., YOUNG G.O., TIGLER-WYBRAUDI N.A. y cols. (1988): Acid secretory response and parietal cell sensitivity in patients with duodenal ulcer, before and after healing with sucralfate or ranitidine. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 627A
204. VATIER J., POITEVIN C., GOBET B. y cols. (1988): Intérêt du dosage de la pepsine, marqueur vagal, et de la mucolyse peptique pour apprecier l'efficacité de la vagotomie fundique (VSS) chez l'ulcereux

## Bibliografía

- duodenal (UD). *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 12 (2 bis): 15A.
205. YABANA T., TERASHIMA H., KONDO Y. y YACHI A. (1988): Study of the role of endogenous histamine in mechanism of gastric acid secretion using a new co-culture system of isolated gastric glands and mast cells. *Gastroent. Int.*; 1(supl 1): 488 A.
206. KROMER W., BARON E., BEINDORN M. y cols (1988): Histamine-liberating cells as a target of telenzepine in the mouse stomach in vitro. *Gastroent. Int.*; 1(supl 1): 61 A.
207. CHERNER J.A., JENSEN R.T., DUBOIS A. y cols (1988): Gastrointestinal dysfunction in systemic mastocytosis. A prospective study. *Gastroenterology*, 95: 657-667.
208. LUNDELL L., LÖNROTH H. y ROSENGREN E. (1988): Histamine metabolism in human gastric mucosa. Effect of pentagastrin stimulation. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 126 A.
209. AINGE G. y POYNTER D. (1982): Ultrastructure of canine parietal cells after long-term treatment with ranitidine. En: *Basic Science in Gastroenterology: Structure of the gut*. J.M. Polak, S.R. Bloom, N.A. Wright y M.J. Daly (eds.). Glaxo, Ware, Herts, U.K., pp 145-156.
210. FRYKLUND J., HELANDER H.F., ELANDER B. y cols. (1988): Function and structure of parietal cells after H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase blockade. *Am. J. Physiol.*; 254:G399-407.
211. IBANEZ F., TORREBLANCA J., LOPEZ CAMPOS J.L. Y MORENO F.J. (1988): Acción del fármaco pirenzepina sobre las células parietales en regeneración. Estudio morfológico y cuantitativo. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*; 74:205-209.
212. CHEN M.C.Y., AMIRIAN D.A., TOOMEY M. y cols (1988): Prosta-
- noid inhibition of canine parietal cells: Mediation by the inhibitory guanosine triphosphate-binding protein of adenylate cyclase. *Gastroenterology*; 94:1121-1129.
213. SAITO E., SEKI A., TAKAKU F. y MATSUO Y. (1988): Comparative study on the effects of pirenzepine and H<sub>2</sub>-receptors antagonist on the function of isolated guinea pig gastric cells. *Gastroent. Int.* 1 (supl 1): 239 A
214. FELDMAN M., RICHARDSON C.T., LAM S.K. y SAMLOFF I.M. (1988): Comparison of gastric acid secretion rates and serum pepsinogen I and II concentrations in occidental and oriental ulcer patients. *Gastroenterology*; 95:630.635
215. BASSON M.D., ADRIAN T.E. y MODLIN I.M. (1988): Dissociation of pepsinogen and acid secretion in the guinea pig. *Gastroenterology*; 95: 321:326.
216. WALKER P., LUTHER J., SAMLOFF I.M. y FELDMAN M. (1988): Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. Relationships with serum pepsinogen concentrations and behavioral risk factors. *Gastroenterology*; 94:323-330.
217. OHKAWA H., OHARA S., ISHIHARA K. y cols (1988): Effects of acid secretagogues on gastric mucus glycoproteins. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 380A.
218. KATIV V., KORACEVIC C., GLIGORIJEVIC C. y JANCIC S. (1988): Acid secreting cells and mucus of the fundic mucosa in rats treated with pentagastrin. *Gastroent. Int.* 1 (supl 1): 896A.
219. ISHIHARA K., MORISHITA K., OHARA S., y cols (1988): Determination of gastric mucin content by HPLC analysis of

## Bibliografía

- hexosamines. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 379A
220. CLOQUET A., LOPEZ E., MAGOUS R., y cols (1988): Effects of prostaglandins on isolated gastric fundic mucosal cells. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 869A
221. WEISIGER R.A. (1988): Oxygen radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology*; 90:494-496.
222. PERRY M.A., WADHWA S., PARKS D.A. y cols. (1986): Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. *Gastroenterology*; 90:362-367.
223. SAVA P., BLONDEAU P., CUBERTAFOND P. y MAGNIN P. (1988): Radicaux libres et pathologie digestive. *Gastroenterol. Clin. Biol.*; 12: 214-221
224. GRÖMBECK J.E., MATRE K., STANGELAND L. y cols (1988): Gastric mucosal repair in the cat: Role of the hyperemic response to mucosal damage. *Gastroenterology*; 95: 311-320.
225. KITAJIMA M., SHIMIZU A., NAKAJIMA M., y MATSUI K. (1988): Mechanism in healing and recurrence of the gastric ulcer in relation to aggressive and defensive factors of the gastric mucosa. *Gastroent. Int.*; 1 (supl 1): 224A.
226. COGLAN J.G., HUMPHRIES H., DOOLEY C. y cols (1987): *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers. A 12 month follow-up study. *Lancet*; ii:1109-1111.
227. CREUTZFELDT W. (1988): The achlorhydria-carcinoid sequence. Role of gastrin. *Digestion*; 39: 61-79
228. FERNANDEZ LLORET S., CABALLERO A., MARTIN J.L. y cols. (1982): *Gastritis crónica*. Delagrangue. Madrid.
229. CORREA P. (1986): Chronic gastritis as a cancer precursor. En: *Basic Science in Gastroenterology. Diseases of the gut*. J.M. Polak, S.R. Bloom, N.A. Wright y A.G. Butler (eds). Glaxo. Ware, Herts. UK. pp 131-136.
230. VILANOVA J.R., SIMON-MARIN R., ANGULO J.C. y RIVERA-POMAR J.M. (1988): Genesis and decay of the foregut: development and repair. *Histopathology*; 13: 269-279.