



Universidad de Sevilla. Facultad de Biología. Sevilla.  
Instituto de Investigaciones Histoquímicas y ultraestructurales «Rector González García».  
Departamento de Citología e Histología.

## Estudio cuantitativo y ultraestructural de la acción de distintos fármacos antiulcerosos sobre las células parietales de la mucosa gástrica de rata

Moreno, F. J.; Torreblanca, J.; Ibáñez, F. y López-Campos, J. L.

### RESUMEN

En nuestro trabajo hemos administrado tres fármacos con acción antiulcerosa a distintas dosis. Mediante estudios morfológicos y cuantitativos hemos valorado las alteraciones de determinados parámetros citoplasmáticos que están relacionados con la actividad secretora de la célula parietal en la mucosa gástrica. Según nuestros resultados, de los tres fármacos utilizados la pirenzepina induce las modificaciones citoplasmáticas más drásticas (desarrollo del sistema túbulo vesicular, obliteración de canaliculos intracelulares y degeneración mitocondrial) y que mejor puedan explicar la inhibición de la secreción ácida gástrica. Dichas alteraciones morfológicas y cuantitativas son necesarias pero no suficientes para explicar totalmente los fenómenos de estimulación e inhibición de la secreción de clorhídrico.

### SUMMARY

In this study, we administered different dosages of three drugs with antiulcerous effects. With morphological and quantitative studies we evaluated the alterations in certain cytoplasmic parameters related to the secretory activity of the parietal cell of the gastric mucosa. According to our results, of the three drugs utilized, pirenzepines produces the most drastic cytoplasmic modifications (development of the tubulo-vesicular system, obliteration of intercellular canaliculi and mitochondrial degeneration), those that can best account for the inhibition of gastric acid secretion. These morphological and quantitative alterations are necessary but do not suffice to explain completely the phenomena of stimulation and inhibition of hydrochloride secretion.

### INTRODUCCION

Las células parietales se caracterizan morfológicamente por presentar canaliculos secretores que forman una red laxa alrededor del núcleo y que desembocan en la luz glandular. Estos canaliculos son el resultado de la invaginación de la membrana plasmática apical, que ofrece diferenciaciones en forma de microvellosidades. El citoplasma próximo a estas formaciones muestra un elevado número de túbulos y vesículas (HELANDER, 1981) (8).

Como han descrito varios autores (ITO y SCHOFIELD, 1974; FORTE y cols., 1981; COULTON y FIRTH, 1983; STACHURA y cols., 1983) (10, 4, 3 y 16) la actividad funcional de la célula oxíntica está relacionada con el estado de desarrollo de las microvellosidades y con el número de túbulos y vesículas. Se reconocen cuatro categorías funcionales atendiendo a estos parámetros morfológicos. Son las siguientes:

- Reposo, caracterizado por cortas microvellosidades y abundante sistema túbulo vesicular.
- Estimulada, largas y extensas microvellosidades con masiva reducción de túbulos y vesículas.
- Parcialmente estimulada, microvellosidades más abundantes que en el caso de células en reposo, pero con numerosos túbulos y vesículas en el citoplasma.
- Células en período de retorno hacia el estado de reposo, que muestran características de células en reposo con fenómenos de reabsorción de membranas apicales (FORTE y cols., 1981) (4).

Otros de los parámetros utilizados para valorar el estado funcional son el tamaño y la densidad de las vesículas mitocondriales. La hipertrofia mitocondrial está relacionada (PFEIFFER y cols., 1970) (13) con mecanismos de degeneración celular por pérdida de la funcionalidad del orgánulo.

Trabajos bioquímicos y citoquímicos han establecido una correlación entre la actividad enzimática detectada y el estado funcional de la célula. De esta forma sabemos que los niveles de ATPasa-H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, son directamente proporcionales a la secreción de CIH (FORTE y cols., 1981; HELANDER y cols., 1983) (13, 9) y que la actividad enzimática fosfatasa ácida aumenta cuando la célula entra en reposo funcional (MORENO y cols., 1984) (12).

Nuestro trabajo trata de establecer la relación dosis respuesta a la administración de una serie de fármacos antiulcerosos, comprobando mediante microscopia electrónica y el análisis cuantitativo, una serie de parámetros que nos indicarán el estado funcional de la célula con respecto a la secreción de CIH.

Hemos utilizado tres fármacos, dos de ellos con actividad antagonista de receptores-H<sub>2</sub> (cimetidina y ranitidina) y el tercero con actividad antimuscarínica (pirenzepina).

## MATERIAL Y METODOS

Para nuestro estudio hemos utilizado ratas de la raza Sprague Dawley, de un peso aproximado de 250 g y distribuidas de la siguiente forma:

Grupo I: Tratamiento con cimetidina:

- I.1. 6 animales, dosis 5 mg/kg/día.
- I.2. 6 animales, dosis 25 mg/kg/día.
- I.3. 6 animales, dosis 125 mg/kg/día.

Grupo II: Tratamiento con ranitidina:

- II.1. 6 animales, dosis 2 mg/kg/día.
- II.2. 6 animales, dosis 50 mg/kg/día.

Grupo III: Tratamiento con pirenzepina:

- III.1. 6 animales, dosis 1 mg/kg/día.
- III.2. 6 animales, dosis 5 mg/kg/día.
- III.3. 6 animales, dosis 25 mg/kg/día.
- III.4. 6 animales, dosis 125 mg/kg/día.

Grupo IV: Control (suero fisiológico).

Los animales, así distribuidos, fueron situados en jaulas habituales, con comida y bebida *ad libitum*. La administración de los fármacos se llevó a cabo por vía intraperitoneal, repartidas las dosis diarias en dos inyecciones, cada 12 horas, con un volumen total de 2 ml durante un período de 15 días.

Después, los animales fueron anestesiados mediante una inyección de hidrato de cloral al 35% (0,1 ml/100 g de peso), procediendo a la extracción del estómago, fijación y troceado del mismo en glutaraldehído al 2,5% en tampón cacodilato sódico 0,1 M a pH 7,2 durante 3 horas a 4°C. A continuación las piezas se lavaron abundantemente en tampón cacodilato más sacarosa al 7,5%. Posteriormente se pasó a la postfijación en tetróxido de osmio (OsO<sub>4</sub>) al 1% en tampón cacodilato, durante 2 horas. A continuación se lava en el mismo tampón y se sigue con el proceso de deshidratación en acetonas de concentraciones crecientes para realizar, por último, la inclusión en resina.

El estudio morfológico a microscopía óptica se realizó en cortes seriados (0,5 micras) teñidos con azul de toluidina, en un fotomicroscopio Carl Zeiss II. El análisis ultraestructural fue realizado sobre cortes finos (80 nm) obtenidos en un ultramicroscopio Ultracut E y contrateñidos con acetato de uranio y citrato de plomo. Las rejillas fueron observadas en un microscopio de transmisión Siemens Elmiskop 102. Las microfotografías se realizaron sobre placas Agfa-Gevaert Scientia (6X9).

El análisis cuantitativo y estereológico se realizó utilizando el sistema de análisis IBAS I (Interactive Image Analysis System) y el computador Konton, sobre diez fotografías (X14.000) de células parietales de cada animal, escogidas al azar a lo largo de la región de cuello de la glándula gástrica. Solamente fueron escogidas aquellas fotografías que mostraban el núcleo de la célula.

La densidad del volumen mitocondrial (VV) y lisosomal se calculó utilizando el método del recuento de perfiles. Los valores se tomaron en relación al volumen citoplásmico, excluyendo el núcleo.

La prueba de la t de Student se utilizó para establecer las diferencias significativas entre valores medios. Para

## RESULTADOS

una  $p < 0,05$  las diferencias entre los valores fueron consideradas como significativas.

Cimetidina (5 mg/kg/día)

Los elementos oxínticos muestran intracitoplásmicamente canales revestidos por microvellosidades que obturaran la luz. El sistema tubulovesicular está moderadamente desarrollado y por lo general se distribuye próximo a los canales (fig. 1). La membrana plasmática basal presenta pliegues que se disponen paralelos a la lámina basal (fig. 2).

Cimetidina (25 mg/kg/día)

Los elementos parietales pertenecientes a este grupo de tratamiento exhiben canales dilatados, con microvellosidades largas e irregulares. El sistema tubulovesicular se encuentra moderadamente representado, viéndose frecuentemente figuras de recuperación de membrana. Las mitocondrias son de gran tamaño (tabla I), presentando crestas dilatadas de aspecto tubular (figs. 3 y 4).

Un dato llamativo en los animales de este grupo es la gran cantidad de estructuras degradativas, tales como cuerpos multivesiculares y citosegregosomas, que ocupan gran parte del volumen celular (tabla I).

Cimetidina (125 mg/kg/día)

Los canales intracelulares ofrecen un contorno irregular, con escasas microvellosidades y luz reducida. El sistema tubulovesicular se dispone por todo el citoplasma celular.

Un dato significativo en este grupo de tratamiento es el elevado número de orgánulos lisosomales repartidos por el citoplasma (tabla I y figs. 5 y 6).

Por otra parte hemos podido constatar la presencia, en determinadas células, de granulación mucosa localizada en las proximidades de los canales intracelulares.

Ranitidina (2 mg/kg/día)

El estudio ultraestructural nos revela canales intracelulares, perfectamente conformados, aunque con luces reducidas. El sistema tubulovesicular está pobremente representado, localizándose preferentemente en el citoplasma apical (fig. 7).

La microscopía cuantitativa nos indica un incremento del tamaño mitocondrial y un aumento del porcentaje de citoplasma ocupado por orgánulos lisosomales (tabla II).

Ranitidina (50 mg/kg/día)

Bajo estas dosis de tratamiento, el sistema tubulovesicular se extiende por todo el citoplasma, apareciendo en éste una serie de figuras membranosas de estructura pentalamina e íntimamente relacionadas con procesos de recuperación de membrana (fig. 8). Bajo estas condiciones experimentales se mantienen las alteraciones mitocondriales asociadas a fenómenos de hipertrofia y a la abundancia de cuerpos lisosomales.

Pirenzepina (1 mg/kg/día)

En el citoplasma apical los canales se encuentran

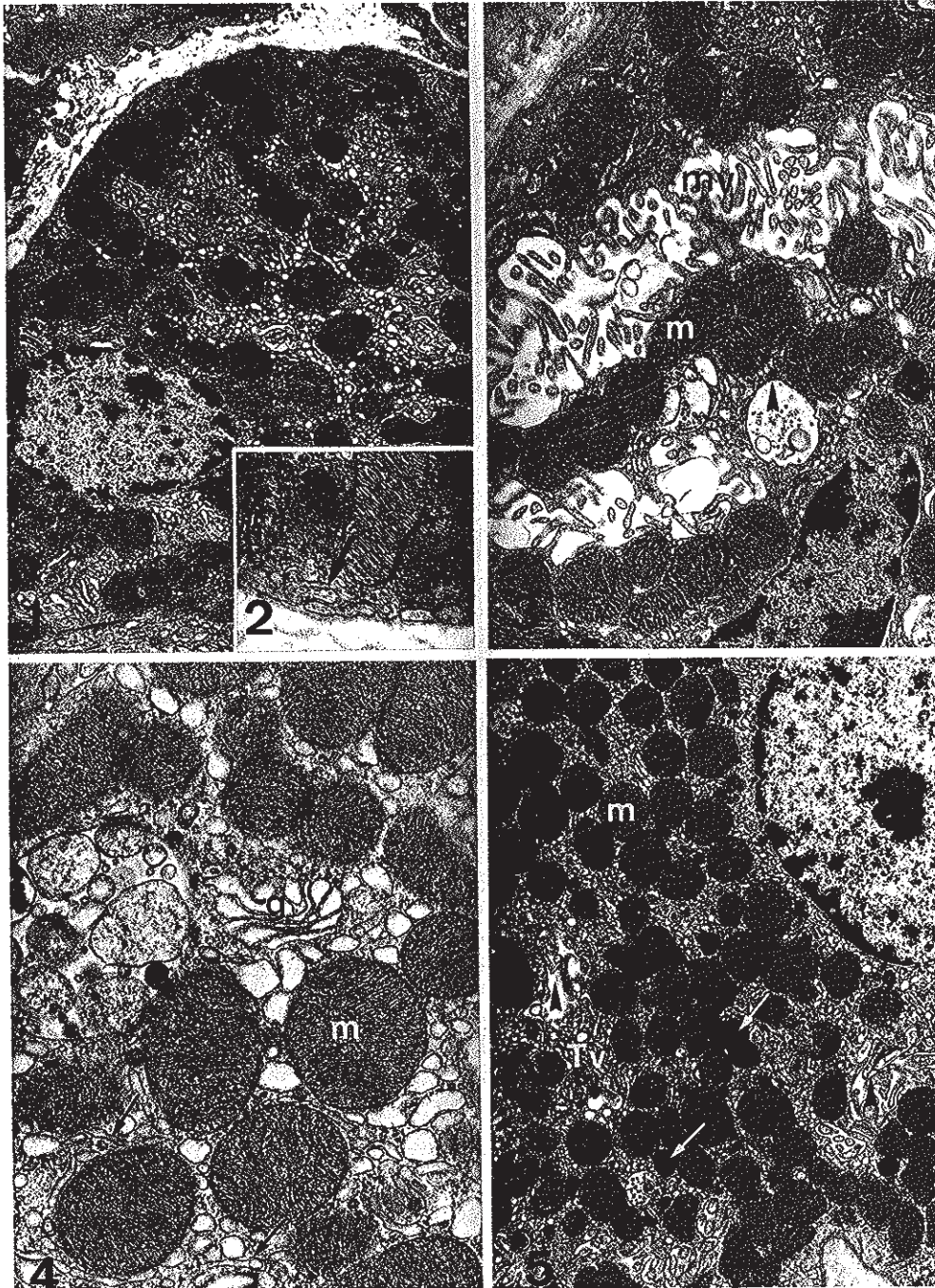


Fig. 1.—Elemento parietal tras el tratamiento con cimetidina (5 mg/kg/día). Los canaliculos intracelulares están bien delimitados por microvellosidades que ocupan su luz. El sistema tubulovesicular se dispone en el polo apical de la célula, X7.500.

Fig. 2.—Detalle de la porción basal. Obsérvense los pliegues basales (flecha), X26.000.

Fig. 3.—Cimetidina (25 mg/kg/día). Canaliculos intracelulares dilatados y revestidos por gran cantidad de microvellosidades (mv). Nótese los cuerpos multivesiculares presentes en el citoplasma (cabeza de flecha), X10.000.

Fig. 4.—Cisternas dilatadas del aparato de Golgi en un elemento parietal tras la administración de 25 mg/kg/día (g). Sistema tubulovesicular (flechas). Mitochondria (m), X30.000.

Fig. 5.—Órganulos lisosomales repartidos por el citoplasma del elemento parietal (flechas). Véanse los canaliculos reducidos (cabeza de flecha). Mitochondria (m), X7.500. Cimetidina (125 mg/kg/día).

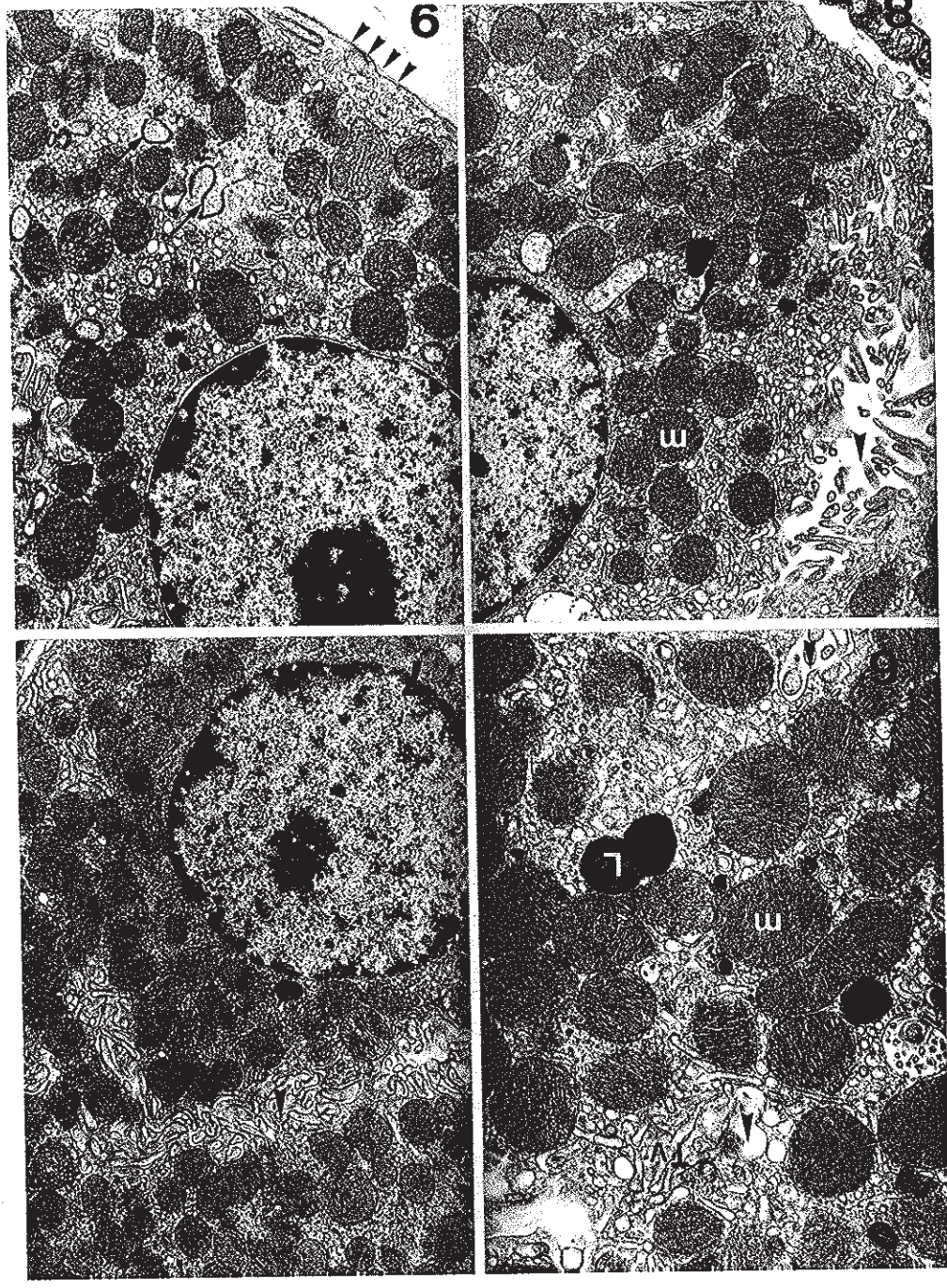


Fig. 6.—Cimetidina 125 mg/kg/día. Véanse los canales intracelulares con luces deformadas (cabeza de flecha), sistema tubulovesicular (TV), lisosomas (L) y mitocondrias (m), X20.000.

Fig. 7.—Ranitidina (2 mg/kg/día). Célula parietal con escaso sistema tubulovesicular y canales intracelulares revestidos por amplias microvellosidades que obliteran su luz (cabeza de flecha), X7.500.

Fig. 8.—Ranitidina (50 mg/kg/día). Célula parietal con figuras pentalaminares en su citoplasma (flechas). Véase la luz canalicular conservada (cabeza de flecha), X7.500.

Fig. 9.—Frenzepina (1 mg/kg/día). Obsérvese la obliteración de canales intracelulares (cabeza de flecha), figuras pentalaminares (flechas) y ausencia de pliegues basales (puntas de flecha), X7.500.

Tabla I				
Cimetidina (mg/kg/día)				
	Control	5	25	125
Mitocondrias, $\bar{x} \pm e.s. (\mu m^2)$ .....	0,51 $\pm$ 0,011	0,56 $\pm$ 0,014*#	0,70 $\pm$ 0,020*	0,56 $\pm$ 0,012*#
Densidad de volumen mitocondrial (% vol. citoplásmico) .....	24	32	23	23
Densidad de volumen lisosomal (% vol. citoplásmico) .....	0,5	0,6	0,8	1

n=6.  
\* p<0,05 con respecto al grupo control.  
# p<0,05 con respecto al grupo de dosis de 25 mg/kg/día.

Tabla II			
Ranitidina (mg/kg/día)			
	Control	2	50
Mitocondrias, $\bar{x} \pm e.s. (\mu m^2)$ .....	0,51 $\pm$ 0,011	0,68 $\pm$ 0,016*	0,58 $\pm$ 0,008*#
Densidad de volumen mitocondrial (% vol. citoplásmico) .....	24	24	23
Densidad de volumen lisosomal (% vol. citoplásmico) .....	0,5	0,9	0,7

n=6.  
\* p<0,05 con respecto al grupo control.  
# p<0,05 con respecto al grupo de dosis de 2 mg/kg/día.

conservados. En posición basal, estas estructuras están mal definidas, ofreciendo escasas microvellosidades y exhibiendo una estrecha luz intracanalicular (fig. 9).

Las mitocondrias presentan crestas dilatadas e irregulares, siendo el área media de este orgánulo significativamente inferior a la del grupo control (tabla III).

#### Pirenzepina (5 mg/kg/día)

Este grupo de tratamiento se caracteriza por presentar elementos oxínticos con canalículos intracelulares de contorno irregular y revestidos por escasas microvellosidades.

Los orgánulos mitocondriales se muestran dilatados (tabla III), con crestas engrosadas y escaso estroma (fig. 10).

#### Pirenzepina (25 mg/kg/día)

Los canalículos intracelulares, de luces irregulares, delimitados por escasas microvellosidades, las figuras pentalaminares y la ausencia de pliegues basales, son las características morfológicas de los individuos de este grupo de tratamiento.

Las mitocondrias, al igual que en los grupos anteriores, muestran crestas engrosadas y un tamaño superior a

las de los individuos en condiciones fisiológicas (tabla III y fig. 11).

#### Pirenzepina (125 mg/kg/día)

Las características morfológicas más importantes de este grupo experimental son la ausencia de canalículos intracelulares y el elevado número de figuras membranosas, que están relacionadas con procesos de recuperación de membrana (fig. 12).

Los orgánulos mitocondriales sufren una hipertrofia, como lo demuestra el valor del área media (tabla III). Las crestas mitocondriales se desorganizan y forman figuras mielínicas (fig. 13). Al igual que en el grupo anterior, los pliegues basales son difícilmente observables.

#### DISCUSION

Cuando se produce la estimulación de la secreción de CIH aumenta la superficie de la membrana plasmática apical. Este incremento de la superficie secretora podría deberse a la fusión de estructuras endoplásmicas tubulares y vesiculares con la membrana plasmática apical.

Tabla III					
Pirenzepina (mg/kg/día)					
	Control	1	5	25	125
Mitocondrias, $\bar{x} \pm e.s. (\mu m^2)$ .....	0,51 $\pm$ 0,011	0,55 $\pm$ 0,011*#	0,57 $\pm$ 0,012*#	0,56 $\pm$ 0,012*#	0,62 $\pm$ 0,012*
Densidad de volumen mitocondrial (% vol. citoplásmico) .....	24	25	26	23	30
Densidad de volumen lisosomal (% vol. citoplásmico) .....	0,5	0,6	0,5	0,4	0,5

n=6.  
\* p<0,05 con respecto al grupo control.  
# p<0,05 con respecto al grupo de dosis de 125 mg/kg/día.

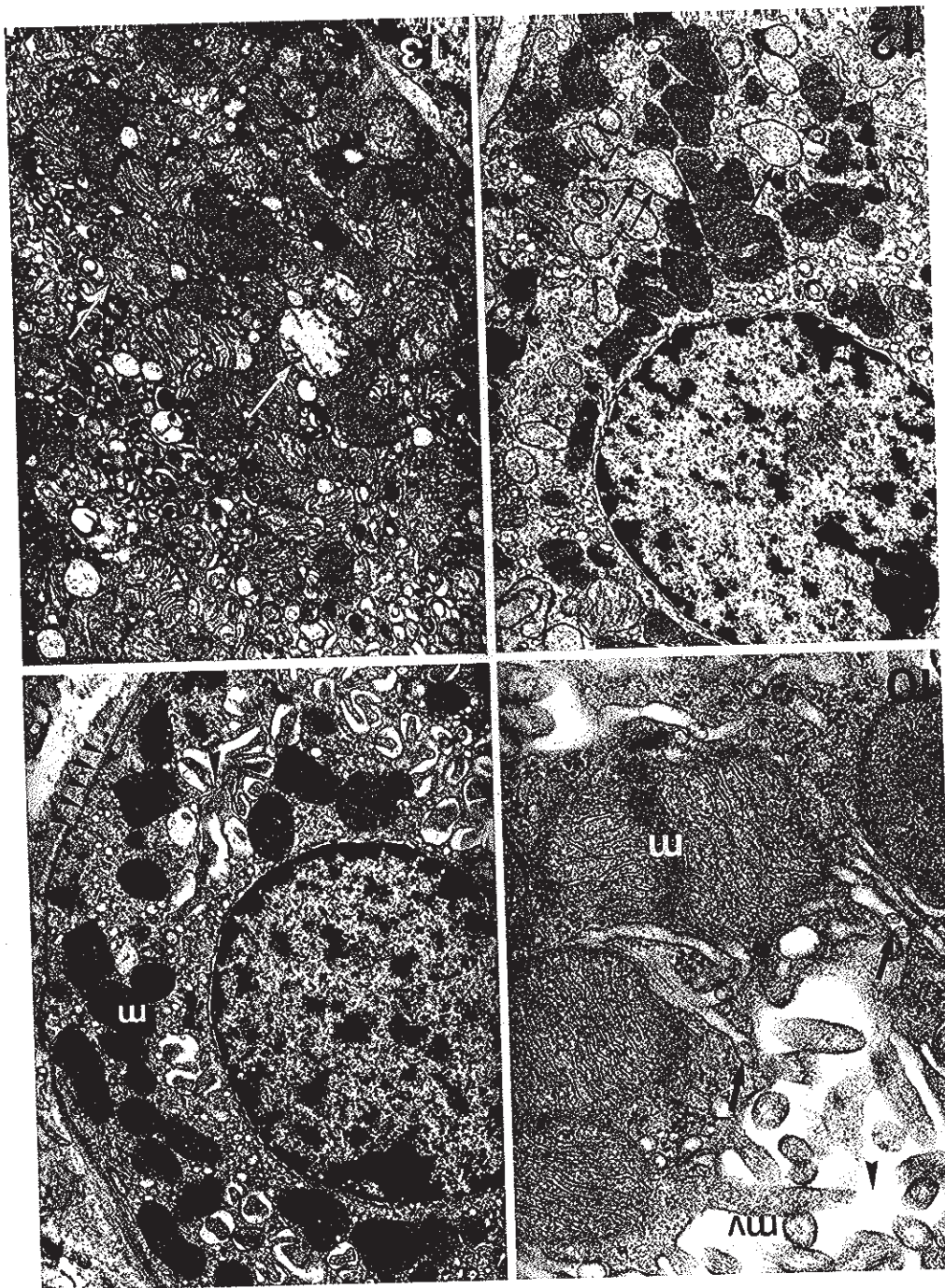


Fig. 10.—Pirenzepina (5 mg/kg/día). Comunicación del sistema tubular con la membrana plasmática apical (luchas). Luz canalicular (cabeza de flecha). Mitochondria (m). Microvellosidades (mv). X45.000.

Fig. 11.—Ausencia de pliegues basales en el elemento parietal tras la administración de 25 mg/kg/día. Nótese la desestructuración de los canalículos intracelulares (cabeza de flecha). Lámina basal (puntas de flechas). Mitochondria (m). X7.500.

Fig. 12.—Pirenzepina (125 mg/kg/día). Ausencia de canalículos intracelulares y gran cantidad de figuras pentaminares (flechas). X7.500.

Fig. 13.—Hipertrofia mitocondrial con desestructuración de crestas (flechas). Véase la ausencia de pliegues basales. X7.500.

HELANDER y HIRSCHOWITZ (1972 y 1974) (5, 6) encuentran, en células parietales de animales a los que se les estimuló la secreción gástrica, una disminución en el sistema tubulovesicular y un aumento de la superficie secretora. Estos hechos se han visto reflejados con valores mediante estudios cuantitativos.

BLOM (1983) (2), al utilizar un inhibidor de la secreción ácida, la cimetidina, comprobó mediante análisis estereológicos un aumento de la densidad de la superficie secretora, difiriendo estos resultados de los anteriormente expuestos.

Por otra parte, para el grupo de ZANGGER y cols. (1982) (17), altas dosis de cimetidina no generan cambios morfológicos evidentes. Sin embargo, el grupo de RIBET y cols. (1982) (15), trabajando con dos antagonistas de receptores- $H_2$ , encuentran un aumento de tubulovesículas y una disminución de canalículos. Estos efectos están relacionados con el papel inhibitor de las drogas en la secreción ácida.

En nuestro trabajo, administrando dosis de 125 mg/kilos/día se producen cambios morfológicos que, en gran parte, nos indican el paso del elemento parietal hacia un estado de reposo funcional.

Quizás el dato morfológico más significativo lo obtenemos con dosis de 25 mg/kg/día, donde son frecuentes las figuras membranosas pentalaminares, estructuras implicadas en procesos de reabsorción y recuperación de membrana, siendo, como nos indica HELANDER (1981) (8), signos morfológicos del estado de reposo en la secreción ácida.

Bajo dosis de tratamiento de 25 y 125 mg/kg/día localizamos mitocondrias dilatadas, de matriz densa y con crestas engrosadas. Estos mismos rasgos ultraestructurales los han descrito STACHURA y cols. (1983) (16) en mucosa gástrica de perros tratados con omeprazole, considerándolos como signos alterativos que reflejan estados de baja energía. Por este motivo, los niveles de ATP disminuyen, inhibiéndose la acción de las enzimas responsables del transporte de  $H^+$  al interior del sistema tubulovesicular. El aumento de la densidad del volumen lisosomal que se produce bajo estas condiciones experimentales está relacionado con la inhibición de la secreción de CIH (PILLAY y cols., 1977; MORENO y cols., 1984) (14 y 12).

STACHURA y cols. (1983) (16), utilizando ranitidina a dosis de 0,5 mg/kg/día, obtienen cambios morfológicos que indican una transición del estado de actividad funcional del elemento parietal a un estado de reposo secretorio. AINGE y POYNTER (1982) (1), administrando dosis altas de ranitidina (225-450 mg/kg/día), demuestran que se producen cambios morfológicos que indican un estado de reposo secretorio en la célula parietal. Un dato importante es que los autores no encuentran alteraciones considerables como patológicas en este tipo celular. Nosotros hemos comprobado que dosis de 2 mg/kg/día producen una disminución del calibre de los canalículos intracelulares, hipertrofia mitocondrial y aumento de la densidad del volumen lisosomal. Para nosotros estos parámetros morfológicos podrían reflejar la acción anti-secretora ácida del fármaco ranitidina.

ZANGGER y cols. (1982) (17), administrando pirenzepina a dosis de 15 mg/kg/día y utilizando técnicas morfológicas, confirman el efecto antimuscarínico del fármaco sobre las células parietales de mucosa gástrica humana. Las alteraciones morfológicas que hemos obser-

vado con dosis de 1 mg/kg/día se traducen en intensos mecanismos de recuperación de membrana, aumento del sistema tubulovesicular y obliteración de canalículos intracelulares. Estos parámetros representan procesos previos a un estado de reposo secretor (FORTE y cols., 1981; HELANDER, 1981) (4, 8).

El aumento del volumen mitocondrial es un dato generalizado y comprobado en todos los grupos de tratamiento con pirenzepina, acentuándose considerablemente a dosis de 125 mg/kg/día. La hipertrofia mitocondrial produciría una degeneración funcional con disminución de los niveles de ATP hialoplásmico. Estas mismas alteraciones morfológicas mitocondriales han sido descritas y cuantificadas por HELANDER (1976) y MORENO y cols. (1984) (7, 12) en animales sometidos a distintos períodos de ayuno.

Por otra parte, LEHY y cols. (1978) (11) observan una disminución significativa de células oxínticas tras el tratamiento con pirenzepina. Este resultado se podría deber a los intensos mecanismos degenerativos que hemos detectado, utilizando la dosis alta del fármaco y que puede implicar fenómenos de autólisis celular.

En conclusión, podemos decir que los fármacos ensayados en nuestro estudio presentan distintas características farmacocinéticas y farmacodinámicas, así como diferentes mecanismos de acción. De forma generalizada estas sustancias producen un aumento significativo del tamaño mitocondrial. Los valores cuantitativos, junto con los datos morfológicos, denotan una hipertrofia mitocondrial degenerativa, que provocaría una disminución en la producción energética, bajando los niveles de ATP hialoplásmico. Este déficit de moléculas energéticas limitaría el funcionamiento del complejo enzimático ATPasa- $H^+$ ,  $K^+$ , localizado a nivel de membrana y encargado del transporte de  $H^+$  hacia el interior del sistema tubulovesicular, quedando disminuida o inhibida la secreción de CIH. Las modificaciones del resto de los parámetros varían, dependiendo de la droga y dosis utilizada, correspondiendo las modificaciones más drásticas al tratamiento con pirenzepina.

Por último, podemos decir, como indica FORTE y cols. (1981) (4), que las alteraciones morfológicas de los parámetros citoplásmicos que hemos venido describiendo en nuestro estudio son necesarios pero no suficientes para poder explicar los fenómenos de estimulación e inhibición de la secreción de CIH.

## AGRADECIMIENTOS

A la señora Remedios García Navarro por su inestimable ayuda en el servicio técnico de Microscopía Electrónica.

## BIBLIOGRAFIA

1. AINGE, G. y POYNTER, D.: « $H_2$ -Receptor antagonists: Ultrastructure of canine parietal cells after long term treatment with ranitidine». En: *Basic Science in gastroenterology. Structure of the gut*. Eds. Polak J. M., Bloom, S. R., Wright, N. A. y Daly, M. J. Glaxo, 145-156, 1982.
2. BLOM, H.: «Cimetidine and parietal cell regeneration in experimental wounds in rat gastric mucosa. A light and electron microscopic study». *Scand. J. Gastroenterol.*, 18: 853-857, 1983.

3. COURTON, G. R. y FIRTH, J. A.: «Cytochemical evidence for functional zonation of parietal cells within the gastric gland of the mouse». *Histochem. J.*, 15: 1141-1150, 1983.
4. FORTE, J. G.; BLACK, J. A.; FORTE, T. M.; MACHEN, T. E. y WOLOSIN, J. M.: «Ultrastructural activity in gastric oxyntic cells». *Am. J. Physiol.*, 241 (5): G349-G358, 1981.
5. HELANDER, H. F. y HIRSCHOWITZ, B. I.: «Quantitative ultrastructural studies on gastric parietal cells». *Gastroenterology*, 63: 951-961, 1972.
6. HELANDER, H. F. y HIRSCHOWITZ, B. I.: «Quantitative ultrastructural studies on inhibited and on partly stimulated gastrin parietal cells». *Gastroenterology*, 67: 447-452, 1974.
7. HELANDER, H. F.: «Stereological changes in rat parietal cells after vagotomy». *Gastroenterology*, 71: 1010-1018, 1976.
8. HELANDER, H. F.: «The cells of the gastric mucosa». *Int. Rev. Cytolog.*, 30: 72-76, 1981.
9. HELANDER, H. F.; SMULKA, A.; RAMSAY, C. H.; SACHS, G. y FELLENBUS, E.: «Localization of gastric  $K^+$ ,  $H^+$ -ATPase». *Hepato-gastroenterol.*, 30: 72-76, 1983.
10. ITO, S. y SCHOFIELD, G. C.: «Studies on the depletion and accumulation of microvilli and changes in the tubulovesicular compartment of mouse parietal cells in relation to gastric acid secretion». *J. Cell. Biol.*, 63: 364-382, 1974.
11. LEHY, T.; LEWIN, M. J. M. y BONFILS, S.: «Long-term administration of pirenzepine to rats induces parietal and gastrin hypoplasia». En: *Behandlung des ulcus pepticum mit Pirenzepin*. Eds. Blum A. L. y Hammer, R. Karl Demeter-Verlag, Grafelfing, 35, 1978.
12. MORENO, F. J.; PINERO, J.; COVENAS, R. y LOPEZ-CAMPOS, J. L.: «Enzimatic response to HCl inhibition in oxyntic cells of fasting rats». *Acta Histochem. Cytobem.*, 17: 379-386, 1984.
13. PREIFER, C. J.; WEIBEL, J. y ROTH, J. L. A.: «Unusual ultrastructural variants in the ferret parietal cells». *Experientia*, 26: 395-396, 1970.
14. PILLAY, C. V.; SOMERS, S.; BOOVENS, J.; MOSHAL, M. G. y BRYER, J. V.: «The effect of acid-stimulating and inhibiting drugs on the ultrastructure of gastric parietal cells in man». *S. Af. Med.*, 51: 915-919, 1977.
15. RIBET, A.; BALAS, D.; BASTIE, M. J.; SEVEGAS-BALAS, F.; ESCOURROU, J.; BOMMELAER, G. y PRADAVROL, L.: «Long term effects of  $H_2$ -receptor antagonists (cimetidine and ranitidine) on the human gastric and duodenal mucosa». En: *Basic Science in Gastroenterology. Structure of the gut*. Eds. Polak, J. M.; Bloom, S. R.; Whiglt, N. A., y Daly, M. J. Glaxo, 157-176, 1982.
16. STACHURA, J.; KONTUREK, S. J.; CIESZKOWSKY, M.; DABROS, W.; ZAKRZEWSKA, J. y KONTUREK, J.: «Comparison of the effect of omeprazole — A substituted Benzimidazole — and ranitidine — A potent  $H_2$ -Receptor antagonist — on histamine induced gastric acid secretion and the ultrastructure of canine parietal cells». *Hepato-gastroenterol.*, 30: 205-210, 1983.
17. ZANGGER, J.; TAUFER, M.; KRATOCHWIL, P.; BRANDSTÄTTER, L. y AUROCH, L.: «Morphology of the duodenal ulcer scar after treatment with pirenzepine and cimetidine. Symposium — advances in Gastroenterology with the selective antimuscarinic compound pirenzepine». *Stockholm Excerpta Medica*, 133-144, 1982.

(Recibido: 30-X-86)