

Universidad de Sevilla.  
Hospital «Infanta Elena». Sevilla.  
Facultad de Biología. Departamento de Biología Celular.

## Efectos de la ranitidina sobre células parietales en regeneración. Estudio estereológico

Torreblanca López, J.; Ibáñez Delgado, F.\*; López-Campos, J. L.\*\*; y Moreno Onorato, F. J.

### SUMMARY

**In this work, we have carried out a stereological and morphological study in order to verify the effects of Ranitidine on regenerating parietal cells. We have used a control group and operated or non-operated groups treated with 2, 10 and 50 mg/kg/day Ranitidine. In operated groups an ulcer was provoked by cauterization with a metallic plate in the gastric fundus.**

**Groups treated with high doses of Ranitidine showed an increase in the connective tissue of the gastric mucosa. The stereological study in treated groups shows a decrease in the parietal volume density, and an increase in the cellular profile. Changes detected in the parietal volume density would originate a decrease in the production of ClH.**

**KEY WORDS: Ranitidine, parietal cell, stereological study.**

Torreblanca López, J.; Ibáñez Delgado, F.; López-Campos, J. L., y Moreno Onorato, F. J. Ranitidine effects on regenerating parietal cells. A stereological study. Rev Esp Enf Digest, 1990, 78, 6, 335-340.

### RESUMEN

Para comprobar la acción de la ranitidina sobre células parietales en regeneración hemos realizado un estudio morfológico y estereológico. Para ello utilizamos grupos controles y de tratamiento con el fármaco a dosis de dos, 10 y 50 mg/kg/día, operados y no operados. En los grupos operados se realizó una úlcera por cauterización mediante una platina metálica a nivel de fundus gástrico.

\* Hospital «Infanta Elena».

\*\* Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad de Sevilla.

Morfológicamente los animales bajo la acción del fármaco ofrecieron un aumento del componente conectivo de la mucosa fúndica a las mayores dosis utilizadas. El estudio estereológico en los grupos de tratamiento muestra un descenso en la densidad de volumen de células parietales directamente proporcional a la dosis utilizada, este descenso va aparejado a un aumento del área celular. La disminución de la densidad de volumen de células parietales podría provocar un descenso en la producción de ClH, y, por tanto explicaría, en parte, la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la úlcera gástrica en regeneración.

PALABRAS CLAVE: Ranitidina, célula parietal, estudio estereológico.

### INTRODUCCION

La integridad de la mucosa gástrica es resultado de un equilibrio entre los factores agresivos, representados por el ácido clorhídrico y la pepsina fundamentalmente, y los factores defensivos relacionados con la propia estructura de la mucosa gástrica.

El mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de la célula parietal ha permitido la obtención de nuevos fármacos, que pueden actuar a distintos niveles de la misma:

- Bloqueando los receptores de la célula parietal.
- Regulando a los mensajeros intracelulares ( $Ca^{++}$ , AMPc, calmodulina, sistema redox).
- Bloqueando la secreción de  $H^+$  a nivel del polo apical de la célula parietal.

Hoy son bien conocidos los diferentes receptores de la célula parietal (receptores de acetilcolina, histamina  $H_2$  y gastrina); diferentes autores indican que pueden existir receptores para otros tipos de péptidos, tales como  $B_2$  simpaticomiméticos y opiáceos (1-6).

La histamina tiene un lugar central en la regulación de la secreción de ácido clorhídrico. La gastrina, que es el media-

dor principal de la secreción ácida estimulada por la ingesta, puede mediar todos sus efectos por medio de la liberación de histamina de la célula ECL, sobre la que la gastrina tiene un efecto trófico específico. De esta manera, la célula parietal puede tener dos receptores estimuladores, el de histamina y el de acetilcolina (7-9).

Los antagonistas de los receptores  $H_2$  son en la actualidad uno de los fármacos de elección en el tratamiento del úlcus gastroduodenal. La ranitidina es un fármaco antagonista de los receptores  $H_2$ ; posee un radical furano aminoalquilo de una potencia entre cinco y 10 veces superior a la cimetidina, y menores efectos secundarios e interacción con otras drogas. Produce, por tanto, una mayor inhibición de la secreción ácida gástrica basal, estimulada y nocturna; habiéndosele atribuido un efecto citoprotector (10-14). Su eficacia clínica está ampliamente documentada como tratamiento médico, así como en comparación con el tratamiento quirúrgico (15-17).

Como ha sido establecido por diversos autores, existe una estrecha relación entre el número de células parietales y la secreción ácida gástrica (18-20). Por tanto, al igual que en nuestro anterior estudio realizado con el fármaco pirenzepina (21), nuestro objetivo ha sido el realizar un trabajo experimental, a microscopía óptica, estableciendo los cambios estereológicos que pudieran indicar un descenso en la producción de CIH de la mucosa gástrica de ratas. Para ello, a los animales experimentales se les produjo una úlcera por cauterización a nivel del fundus, siendo tratadas con diferentes dosis de ranitidina. Las alteraciones morfológicas ya fueron descritas en nuestro anterior trabajo (21), por lo que no se incorpora en este material fotográfico (a excepción de una fotografía de la malla utilizada para el estudio estereológico).

## MATERIAL Y METODOS

En nuestro estudio experimental hemos utilizado ratas macho de la raza Sprague-Dawley de una misma camada, con peso medio entre 225 y 275 gramos y edad de unos dos meses, siendo distribuidas en diferentes grupos. Grupo control operado (CO), grupo no operado (CNO), grupos de tratamiento con ranitidina a distintas dosis, operados y no operados. La distribución de los distintos grupos es la siguiente:

CO: Operados ( $n=6$ ). Dosis 1 ml solución salina.

CNO: No operados ( $n=6$ ). Dosis 1 ml solución salina.

Grupos ranitidina:

- I. Operados ( $n=6$ ). Dosis de 2 mg/kg/día.
- II. Operados ( $n=6$ ). Dosis de 10 mg/kg/día.
- III. Operados ( $n=6$ ). Dosis de 50 mg/kg/día.
- IV. No operados ( $n=6$ ). Dosis de 2 mg/kg/día.
- V. No operados ( $n=6$ ). Dosis de 10 mg/kg/día.
- VI. No operados ( $n=6$ ). Dosis de 50 mg/kg/día.

Los animales fueron criados y mantenidos en laboratorio con idénticas condiciones ambientales, en jaulas habituales con suelo de malla metálica para evitar la coprofagia, dieta estándar y agua libre.

A los grupos controles se les administró diariamente, entre las catorce y dieciséis horas, 1 ml de solución salina a través de una sonda intragástrica; de igual manera, a los grupos tratados con ranitidina se les administraron las diferentes dosis anteriormente expuestas disueltas en 1 ml de solución salina.

En los grupos operados, tras veinticuatro horas de ayuno con acceso libre al agua hasta ocho horas antes a la intervención, se procedió a una anestesia intraperitoneal con hidrato de cloral al 35% (0,1 ml/100 mg de peso) posteriormente se practicó laparotomía media con exteriorización del estómago glandular a través del no glandular, previa incisión inferior a la hendidura gástrica, determinándose una zona estandarizada a nivel de la curvatura mayor del fundus. En esta zona se producía una úlcera por cauterización aplicando, durante un minuto, una platina metálica de 1,5 cm de diámetro calentada a 70° C.

Tras noventa días de tratamiento todos los animales fueron anestesiados y se procedió a la apertura de tórax y abdomen, canulándose la aorta a través del ventrículo izquierdo y comenzando una perfusión con suero fisiológico a 25 ml/minuto durante cinco minutos; para evitar el taponamiento cardíaco y permitir la extravasación de la sangre se procedía a la apertura de la aurícula derecha.

Una vez que el estómago mostraba sus vasos sin sangre se continuaba con la fijación, mediante una solución preparada en ese momento y compuesta por paraformaldehído al 3% y glutaraldehído al 2,5% en tampón cacodilato sódico 0,1 M a pH 7,2. Tras diez minutos de fijación el estómago era extraído y colocado sobre una placa de Petri, abriéndose por la curvatura menor para no interferir sobre la zona ulcerada. Identificada esta zona o bien una zona anatómica similar en los no operados, se procedió al troceado en fragmentos de, aproximadamente, 1 mm. Estas piezas se fijaron durante tres horas y posteriormente fueron lavadas en tampón cacodilato sódico 0,1 M pH 7,2 con sacarosa al 7,5%, manteniéndolas durante veinticuatro horas a 4° C. Posteriormente fueron postfijadas durante dos horas con tetróxido de osmio ( $OsO_4$ ) al 1% en tampón cacodilato sódico. A continuación se lava en el mismo tampón siguiéndose con el proceso de deshidratación en acetonas de concentraciones crecientes para realizar, por último, la inclusión en resina.

El estudio a microscopía óptica fue realizado sobre secciones de 0,5  $\mu$ m obtenidas en un ultramicrotomo LKB III y teñidas con azul de toluidina. Las diferentes fotografías se obtuvieron en un fotomicroscopio Carl Zeiss II. El estudio estereológico se realizó siguiendo el método de conteo de puntos descrito por Weibel (22). Para evitar que la variabilidad de la célula parietal a lo largo de la glándula pudiese enmascarar los efectos de la ranitidina, se escogieron 10 fotografías del «cuello» de la glándula (18  $\times$  24 cm) al azar por grupo, con un aumento final de  $\times$  1.200, sobre las que se colocaba una lámina de plástico transparente (18  $\times$  24 cm) con líneas horizontales y verticales entrecruzadas, delineando una malla cuadrada de 0,5 cm de lado por cuadrícula; las intersecciones entre las líneas verticales y horizontales (1.813 en toda la malla, equivalente a más de

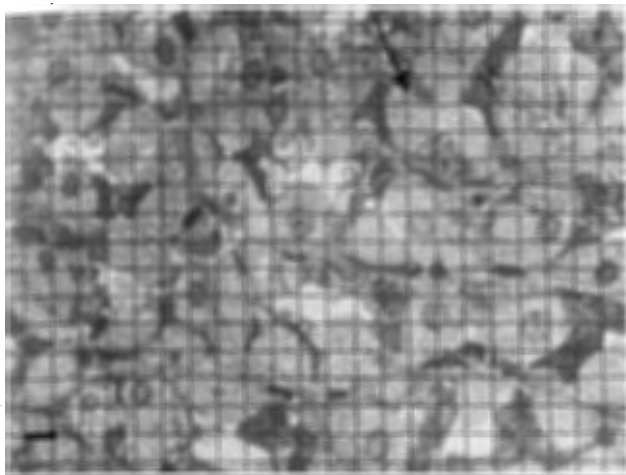


FIG. 1.—La imagen muestra la malla de plástico, de 0,5 cm de distancia entre las intersecciones, sobre una fotografía de la zona del cuello de la mucosa. La flecha indica una de las intersecciones sobre una célula parietal. La superficie considerada en el estudio estereológico es cuatro veces mayor a la que se observa. Fotografía mucosa 1.200 × malla 1 ×.

60.000 puntos por milímetro cuadrado de sección real) eran usadas como puntos test (fig. 1).

Determinamos una serie de parámetros, como la densidad de volumen de diferentes estructuras (células parietales y núcleos) mediante la fórmula  $V_v = P_o/P_t$ , siendo  $P_o$  la media de puntos contados sobre cada una de estas estructuras y  $P_t$  la media de puntos del marco de referencia (mucosa o célula parietal, respectivamente). Para el cálculo del área celular y nuclear utilizamos la fórmula  $A = P_m \times A_p/A_f^2$ , siendo  $P_m$  la media de puntos contados sobre célula parietal o núcleo (dependiendo del área a hallar),  $A_p$  el área correspondiente a un punto del sistema de análisis utilizado en  $\mu m^2$  y  $A_f$  el aumento final de las fotografías estudiadas.

Las diferencias entre los valores de los distintos parámetros estudiados en los grupos controles y de tratamiento fueron analizados mediante el test *t* de Student-Fisher, y fueron consideradas como significativas para  $p < 0,01$ .

## RESULTADOS

Macroscópicamente, el aspecto de la mucosa gástrica era similar en todos los grupos. Sólo en ratas, a las que se le había producido la úlcera, se observaba una zona levemente enrojecida, que contrastaba con la palidez del área circundante, en ella se habían perdido los característicos pliegues mucosos.

### Grupos controles

La observación a microscopía óptica de los grupos controles mostró una clara diferencia entre ellos; así, el no operado no presentaba ninguna alteración debida al sondaje intragástrico, apareciendo la mucosa con un aspecto compacto y homogéneo. Por el contrario, el control operado tenía muy dilatada la lámina propia, producida por mecanismos de vasodilatación y edema más acentuado a nivel del fondo de la glándula.

Por lo que se refiere a los valores morfométricos y estereológicos debemos de destacar la uniformidad en el tamaño de células y núcleos, y el descenso en la densidad de volumen de células parietales de la mucosa en el CO con respecto al CNO (ver tablas).

### Grupos tratados con ranitidina

#### Operados

Estos grupos mostraron diferencias con respecto a su control. Morfológicamente, el grupo de dosis mínima (grupo I) presentó un aspecto más similar al del Control no operado (CNO) que al del control operado (CO), pues en la mucosa no observábamos mecanismos congestivos ni de edema, características presentes en la lámina propia del CO. Los grupos II y III (dosis media y máxima) presentaron un aspecto más parecido al del CO, ya que de forma sistemática encontramos mecanismos de dilatación de los elementos vasculares de la lámina propia.

TABLA I				
Ranitidina en grupos operados				
	CO	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Área celular:				
$\bar{X} \pm ES (\mu m^2)$ .....	124,26 $\pm$ 2,85	109,79 $\pm$ 1,87*	126,64 $\pm$ 2,43	143,83 $\pm$ 2,90*
Área nuclear:				
$\bar{X} \pm ES (\mu m^2)$ .....	19,74 $\pm$ 0,51	17,40 $\pm$ 0,32*	20,94 $\pm$ 0,53	21,30 $\pm$ 0,50
Vv c. parietales:				
(% vol. mucosa) .....	29,31 $\pm$ 1,12	33,66 $\pm$ 0,83*	30,64 $\pm$ 0,95	29,66 $\pm$ 0,95
Vv nuclear:				
(% vol. celular) .....	15,83 $\pm$ 0,67	15,83 $\pm$ 0,33	16,65 $\pm$ 0,71	14,86 $\pm$ 0,71
Número total de células .....	774	982	781	706

\* Dif. significativa  $p < 0,01$  con respecto a CO  
N=6.

TABLA II  
Ranitidina en grupos no operados

	C.N.O.	Grupo IV	Grupo V	Grupo VI
Area celular: $\bar{X} \pm ES$ ( $\mu\text{m}^2$ ) .....	119,28 $\pm$ 2,54	106,13 $\pm$ 1,74*	112,33 $\pm$ 2,11*	116,46 $\pm$ 2,92
Area nuclear: $\bar{X} \pm ES$ ( $\mu\text{m}^2$ ) .....	18,83 $\pm$ 0,39	18,83 $\pm$ 0,59	17,77 $\pm$ 0,32	18,74 $\pm$ 0,67
Vv c. parietales: (% vol. mucosa) .....	36,32 $\pm$ 0,72	37,05 $\pm$ 0,92	32,11 $\pm$ 1,00*	28,64 $\pm$ 1,30*
Vv nuclear: (% vol. celular) .....	16,23 $\pm$ 0,67	17,75 $\pm$ 0,49	15,81 $\pm$ 0,45	16,09 $\pm$ 0,73
Número total de células .....	1.011	1.107	934	800

\* Dif. significativa  $p < 0,01$  con respecto a CNO.  
N=6.

El estudio estereológico confirmó lo descrito anteriormente, pues se observa que la ranitidina provoca un descenso de la Vv (densidad de volumen) de células parietales directamente proporcional a la dosis utilizada; no obstante, sólo hay diferencia significativa con respecto al CO en el grupo I, siendo este valor superior al del control. Del mismo modo se muestra un aumento del área celular directamente proporcional a la dosis utilizada, siendo estos valores significativamente diferentes en el grupo I (menor) y III (mayor) con respecto al CO. El resto de los parámetros estudiados se muestran similares a los del CO a excepción del área nuclear del grupo I, que es menor (ver tablas).

#### No operados

La observación de la mucosa de estos grupos sólo nos permitió diferenciar al de máxima dosis (grupo VI), pues en él detectamos un mayor desarrollo del componente vascular acompañado de un edema en el conectivo celular de la mucosa gástrica, con una dilatación de la lámina propia. Este aspecto, que no observamos en los otros grupos, era muy similar al observado en el CO. Los grupos IV y V tenían una morfología indistinguible con el CNO, ya que no se observaban dilataciones importantes en la lámina propia ni un gran desarrollo del componente vascular.

El estudio estereológico obtenido del análisis de diferentes secciones de los grupos en cuestión nos confirmó los resultados morfológicos y nos ofreció algunos que no habíamos detectado a este nivel. Así, la ranitidina provoca, al igual que en los grupos operados, un descenso en la densidad de volumen de las células parietales directamente proporcional a las dosis de fármaco utilizadas, siendo la diferencia significativa en los grupos V y VI, de los cuales sólo el grupo VI fue posible detectar tras el estudio morfológico (ver tablas). La utilización de la ranitidina también modificó el área celular en los elementos parietales, siendo estos valores significativamente inferiores en los grupos IV y V.

En su conjunto, estos grupos presentan un comportamiento similar a los operados, pues el área celular aumenta directamente con la dosis utilizada. El resto de las estructuras

y medidas consideradas no difieren de las del control (ver tablas).

#### DISCUSION

Está aceptada la relación entre la secreción de CIH y la presencia de células parietales en la mucosa gástrica (18-20). En un anterior trabajo (21) pudimos comprobar que la pirenzepina, fármaco antagonista de receptores muscarínicos, utilizado en el tratamiento del úlcus gastroduodenal, provocaba un descenso generalizado en la densidad de volumen de las células parietales de la mucosa gástrica; ello podría correlacionarse con una disminución de la secreción de CIH y, por tanto, con un aumento del pH gástrico, corroborando sus buenos efectos en la clínica humana. Siguiendo la sistemática utilizada por nosotros (21), hemos querido realizar un estudio similar para la ranitidina.

En los estudios morfométricos son esenciales las consideraciones metodológicas. Anteriores investigaciones han demostrado que las lesiones gástricas producidas por cauterización son fáciles de estandarizar y que la célula parietal puede ser estudiada con mayor detalle bajo condiciones controladas (23). El modelo es, pues, adecuado para estudiar los efectos de la ranitidina sobre la regeneración de las células parietales de la mucosa.

Sin duda que se presentan problemas técnicos en los trabajos estereológicos, de ahí que los métodos empleados deban de ser constantes durante la investigación. Una de las principales dificultades es la técnica de muestreo. Si se escogen zonas determinadas, como en nuestro caso, se puede producir un sesgo de los valores obtenidos. Sin embargo, los parámetros estereológicos se deben circunscribir a un «espacio de referencia», por lo que éste debe ser lo más constante posible. Creemos que las distorsiones que se puedan cometer son de menor importancia a las que se producirían si se tomara un «espacio de referencia» aleatorio. El hecho de escoger una zona determinada de la glándula evita las variaciones de los valores estereológicos que presentan las células parietales a lo largo de la misma, permitiendo una mejor comparación entre los diferentes grupos.

No obstante, ya que los métodos estereológicos se ven, en parte, dificultados por errores sistemáticos, se debe prestar más atención a las comparaciones entre grupos de datos que a los valores absolutos (24).

Los resultados obtenidos tras el tratamiento con ranitidina ponen de manifiesto que este fármaco, en los grupos operados, no disminuye la densidad de volumen de las células parietales.

Algunos estudios (21, 23-25) han demostrado que la densidad de volumen de las células parietales en úlceras en regeneración es menor que en condiciones normales. Diversos tratamientos que inhiben la estimulación de la célula parietal, tanto farmacológicos como quirúrgicos (18, 26, 27), acentúan este descenso, pudiendo explicar con ello su efecto beneficioso sobre la úlcera.

En los resultados que hemos obtenido en nuestro estudio la ranitidina no actúa potenciando esta disminución en la densidad de volumen de las células parietales en los grupos operados, a diferencia de los obtenidos cuando empleamos pirenzepina (21). No obstante, la acción de la ranitidina en los grupos no operados inducía un descenso significativo en el porcentaje de células parietales en los grupos de dosis media y alta. Este efecto aumentaba directamente en proporción a la dosis utilizada, con lo cual estas dosis provocarían una alcalinización de la luz gástrica que estaría relacionada con procesos de regeneración de la mucosa (28). Además, si seguimos las indicaciones de BLOM (24) para tener más en cuenta la comparación de los grupos de datos que los valores absolutos, se observa claramente que la ranitidina presenta el efecto de la disminución de la densidad de volumen de células parietales, tanto en animales operados como no operados, reforzando la idea expuesta anteriormente.

Por ser el objeto de este estudio la célula parietal, elemento productor de CIH, uno de los factores agresivos de la mucosa gástrica, podemos concluir que se han obtenido los mejores resultados, por lo que se refiere a disminuir la citada agresión, en los grupos en los que se han utilizado dosis máximas de ranitidina.

Por otra parte, el descenso de la densidad de volumen de células parietales, al igual que ocurría con la pirenzepina (21), no se debe a un descenso del tamaño celular, como indican otros autores con fármacos inhibidores de la secreción de CIH (26), sino al descenso del número de éstas. Es más, la ranitidina provoca tamaños celulares mayores cuanto mayor es la dosis utilizada, no suponiendo un aumento en la densidad de volumen. Así parece que la ranitidina, en los grupos de tratamiento, podría inducir una cierta inhibición en la división de las células parietales, provocando con ello la disminución de su número y un aumento en su tamaño. Este aumento no provoca una variación en la relación núcleo/citoplasma, que sí se producía en el tratamiento con pirenzepina (21). BLOM (25) también detecta un aumento en el tamaño de la célula parietal utilizando un bloqueante anti H<sup>2</sup> como la cimetidina, y aunque no comenta este efecto se puede descartar el posible efecto trófico de un aumento sérico de los niveles de gastrina, pues este autor comprobó que no había diferencia en este parámetro entre el grupo de tratamiento y el control.

Tras estos resultados parece evidente que la ranitidina actuaría en mayor medida sobre la mucosa normal que sobre las zonas ulceradas. Pensamos que la acción de la ranitidina, en parte, puede ser explicada por los resultados obtenidos, pero que éstos deben ser completados con el de la ultraestructura de la célula parietal, que está tan relacionada con la función de este elemento y por ello con la secreción gástrica.

*Correspondencia:*

J. Torreblanca López.  
Departamento Biología Celular.  
Facultad de Biología.  
Avda. Reina Mercedes, s/n.  
41012 Sevilla.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Goyal RK y Rattan S. Neurohumoral, hormonal and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* 1978; 74: 598-602.
2. Ash AHF y Schild HD. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol Chemother* 1966; 27: 427-439.
3. Soll AH, Amirian DA, Thomas LP, Reedy TJ y Elashoff JD. Gastrin receptors on isolated canine parietal cells. *J Clin Invest* 1984; 73: 1434-1447.
4. Nakamura M, Oda M, Yoney Y, Tsukuda N, Komatsu H, Tsugu M y Tsuchiya M. Autoradiographic demonstration of gastrin binding sites in rat gastric mucosa. *Peptides* 1987; 8, 2, 391-398.
5. Kramer W, Skowcomek B, Stack H y Metz, S. Modulation of acid secretion from enriched guinea pig parietal cells by opioid receptors. *Pharmacology* 1983; 27: 298-304.
6. Rosenfeld GC. Isolated parietal cells: adrenergic response and pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 229: 763-768.
7. Kleveland PM, Waldum HL y Larsson H. Gastric acid secretion in the totally isolated vascularly perfused rat stomach. A selective muscarinic-1 agent does, whereas gastrin does not augment maximal histamine-stimulated acid secretion. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 705-713.
8. Sandvik AK, Kleveland PM y Waldum HL. Muscarinic M2 stimulation releases histamine in the totally isolated, vascularly perfused rat stomach. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1049-1056.
9. Blair AJ, Richardson CT, Walsh JN y Feldman M. Variable contribution of gastrin to gastric acid secretion after a meal in humans. *Gastroenterology* 1987; 92: 944-949.
10. Lazzaroni M, Sangaletti O, Parente F, Imbimbo BP y Bianchi G. Inhibition of food stimulated acid secretion by association of pirenzepine and ranitidine in duodenal ulcers patients. *Int J Clin Ther Toxicol* 1986; 24, 12: 685-693.
11. Prichard PJ, Jones DB, Yeomans ND, Nihaly GW, Smallwood RA y Lovis WJ. The effectiveness of ranitidine in reducing gastric acid secretion decreases with continued therapy. *Brit J Clin Pharmacol* 1986; 22, 6: 663-668.
12. Taylor TV. Indicaciones actuales en la cirugía electiva de la úlcera péptica. *Br J Surg* (ed. Esp.) 1989; 2, 2: 97-98.
13. Tarnawski A, Hollander D, Gergely H y Stachura J. Comparison of antacid, sucralfate, cimetidine and ranitidine in protection of the gastric mucosa against ethanol injury. *Am J Med* 1985; 79 (suppl. 2c): 19-23.

14. Konturek SJ, Kwiecien N, Obtulowicz W, Polanski M, Kopp B y Oleksy J. Comparison of prostaglandin E2 and ranitidine in prevention of gastric bleeding by aspirin in man. *Gut* 1983; 24: 98-93.
15. McCarthy D. Nonsteroid antiinflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology* 1989; 96: 662-674.
16. Graham DY. Prevention of gastroduodenal injury induced by chronic nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Gastroenterology* 1989; 96: 675-681.
17. Sonnenberg A. Costs of medical and surgical treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1989; 96: 1445-1452.
18. Aase S, Roland M, Liavag I y Dahl E. Stereological analysis of human parietal cells before and 6 months after vagotomy. *Scand J Gastroenterol* 185, 20: 257-267.
19. Helander HF. Morphological studies on the margin of gastric corpus wounds in the rat. *J Submicrosc Cytol* 1983; 15, 3: 627-643.
20. Watanabe H, Naito M, Kanashima K y Ito A. PH related differentiation in the epithelia of the gastric mucosa of postnatal rats. *Acta Pathol Japn* 1985; 35, 3: 569-576.
21. Ibáñez F, Torreblanca J, López-Campos JL y Moreno FJ. Acción del fármaco pirenzepina sobre células parietales en regeneración. Estudio morfológico y cuantitativo. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1988; 74, 3: 205-209.
22. Weibel ER. Principles and techniques of electron microscope. En: Hayat MA. Ed. vol. III Van Nostrand Reinhold Co. New York. 1973; 83: 409-426.
23. Blom H y Helander HF. Quantitative ultrastructural studies on parietal cell regeneration in experimental ulcers in rat gastric mucosa. *Gastroenterology* 1981; 80: 334-343.
24. Blom H, Elstig H y Helander HF. Efectos de la piloroplastia, vagotomía troncular y antrectomía sobre la regeneración de células parietales en lesiones gástricas experimentales en la rata. Un estudio de microscopía óptica y electrónica. *Scand J Gastroenterol* (Ed. Esp.) 1984; 2, 1: 26-32.
25. Blom, H. Cimetidine and parietal cell regeneration in experimental wounds in rat gastric mucosa. A light and electron microscopic study. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 853-857.
26. Zanger J, Taufer M, Kratochuil P, Brandstatter G y Anbock L. Morphology of the duodenal ulcer after treatment with pirenzepine and cimetidine. Symposium advances in gastroenterology with the selective antimuscarinic compound pirenzepine. Stockholm. *Excerpta Medica* 1982; 133-144.
27. Lehy T, Lewin MJM y Bonfils S. Long-term administration of pirenzepine to rats induces parietal and gastrin hypoplasia. En: *Behandlung des ulcus pepticum mit pirenzepin*. Eds. Blum, AL, Hammer R. Kall Demeter-Verlag. *Grafelfing* 1978; 35.
28. Takeuchi K y Okabe S. Role of luminal alkalinization in repair process of ethanol induced mucosa damage in rat stomach. *Dig Dis Sci* 1983; 28, 11: 993-1000.

---

Recibido: 12-III-90.