



T.D.  
C/33

"CORRELACIONES ENTRE GASTRINEMIA Y QUIMISMO GASTRICO EN EL ULCUS GASTRODUODENAL".



Director: Prof. Garrido Peralta.  
TESIS DOCTORAL para optar al  
grado de Doctor de Eugenio P.  
Cabrera Suárez.

CORRELACIONES ENTRE GASTRINEMIA Y QUIMISMO GASTRICO  
EN EL ULCUS GASTRODUODENAL.

R. 4025



MIGUEL GARRIDO PERALTA, CATEDRÁTICO  
DE PATOLOGÍA Y CLÍNICA MÉDICAS (I).  
FACULTAD DE MEDICINA DE SEVILLA.  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

CERTIFICADO:

Que D. Eugenio P. Cabrera  
Suárez, ha realizado la Tesis Doctoral  
sobre "Correlaciones entre gastrinemia  
y quimismo gástrico en el úlcus  
gastroduodenal", en esta Cátedra de la  
que soy Titular, bajo mi dirección y  
supervisión y la codirección del Dr.  
Herrerías Gutierrez.

Y para que conste, firmo el presente  
en Sevilla a 29 de Mayo de 1979.

VO BQ  
EL DECANO

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICAS (I)  
Profesor Dr. D. Miguel Garrido Peralta.

" CORRELACIONES ENTRE GASTRINEMIA Y QUIMISMO  
GASTRICO EN EL ULCUS GASTRODUODENAL."

Eugenio Pedro Cabrera Suárez.

## AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer al Prof. Garrido Peralta la plena dedicación que se impone y sabe imponernos en el diario quehacer y que ha constituido el mayor estímulo para la realización de esta Tesis.

Mi agradecimiento al Dr. Herrerías quien la ha codirigido muy de cerca, a los Drs. Aurora Pineda y Blas Rodriguez de Quesada por su inestimable ayuda con las técnicas de Radioinmunoensayo y en general a todos los compañeros de las distintas alas del Departamento de Medicina Interna por la colaboración prestada.

También deseo expresar mi agradecimiento a D<sup>a</sup> Antonia Dominguez Reyes, D. Pedro Cabrera Suárez, D. Francisco Atienza y a D<sup>a</sup> Rosa M<sup>a</sup> Oporto del Olmo. Al Dr. D. Miguel Carretero Baez y D. Alfonso Cruz, por su ayuda incondicional en el trabajo más ingrato.



DEDICATORIA.

A mis padres.

A mi esposa.

A mi hija: Ma Eugenia.

## I N D I C E

- I      INTRODUCCION.
- II     MATERIAL Y METODOS.
- III    RESULTADOS.
- IV    DISCUSION.
- V     CONCLUSIONES.
- VI    RESUMEN.
- VII   BIBLIOGRAFIA.

I INTRODUCCION.



La úlcera gastroduodenal es fruto de un desbalance entre factores defensivos (moco, mucosa,) y agresivos (clorhídrico, pepsina). La importancia del ácido en el desarrollo de la úlcera duodenal se conoce desde antiguo y SCHWARTZ afirmó en 1910 "sin ácido no hay úlcera". La úlcera gástrica cursa con secreción baja ó normal de ácido, mientras que en la duodenal es poco probable encontrar una secreción inferior a 12 mEq/h.

Esta importancia de los factores de ataque se reafirma en el síndrome de Zollinger-Ellison caracterizado por úlceras pépticas intratables producidas por masiva hipersecreción de ácido estimulada por altos niveles de gastrina sérica. Disminuyendo la secreción gástrica (vagotomía, cimetidina etc.), mejora la úlcera gastroduodenal.

El control de la secreción gástrica se efectúa mediante mecanismos neurohormonales, especialmente por la gastrina, la cual es un estimulante potente de dicha secreción gástrica.

Los pacientes con úlcera duodenal contienen un doble número de células parietales respecto a los normales y esto puede ser la causa de la hiperclorhidria. La secreción interdigestiva de ácido clorhídrico, está incrementada en la úlcera gastroduodenal que pudiera deberse a una estimulación vagal mantenida ó a una hipergastrinemia. Junto al ácido clorhídrico y en relación con su presencia, la hipersecreción de pepsinógeno tiene gran importancia especialmente el grupo I.

Cuando la secreción ácida aumenta y cae el pH, se frena la liberación de gastrina y al aumentar dicho pH ocurre lo contrario. En el ulceroso se piensa hay alteración en este mecanismo unas veces por hiperactividad de las células G y otras por hiperplasia.

Así pues, por el momento, se va reconociendo el papel del ácido clorhídrico y la gastrina en la etiopatogenia de la úlcera gastroduodenal, pero persisten aún demasiadas incógnitas que deben ser aclaradas.

Nosotros en nuestra Tesis Doctoral queremos estudiar la situación y las interrogaciones que se presentan en las úlceras gastroduodenales.

IMPORTANCIA DE MEDIR LA SECRECIÓN CLORHÍDRICA EN CONDI-  
CIONES BASALES Y DE ESTIMULACIÓN PARA EL CONOCIMIENTO DE LA  
ÚLCERA PÉPTICA.

La célula oxíntica, en respuesta a numerosos factores que sobre ella concurren, produce ácido clorhídrico en magnitud variable y según predominen los factores inhibidores ó excitadores. Clásicamente se ha dicho que "sin ácido no hay úlcera" aunque recientemente se cuestiona tal aserto. La existencia de tumores productores de sustancias estimulantes de la secreción gástrica, es igualmente un hecho de indudable importancia que obliga a estudiar la cuantía de dicha secreción. Tras intervenciones sobre el estómago y sobre el vago, para la terapia de la úlcera gastroduodenal, interesa conocer el estado de la secreción gástrica postoperatoria por razones obvias, así como si existe una destrucción de las células parietales será interesante conocer la hiposecreción que tal cosa produce. Estas y otras muchas razones que analizaremos más adelante, hacen interesante el conocimiento de la secreción gástrica o lo que es lo mismo sus pruebas.

Aunque desgraciadamente las pruebas de secreción gástrica no pueden resolver todos los problemas, si al menos, pueden contestar a tres interrogantes: 1º ¿cuántas células parietales hay en el estómago?, 2º ¿qué proporción de ellas está inervada por el vago? y 3º ¿existe un exceso de gastrina que estimula estas células?.

Para conocer la cuantía de la secreción gástrica, es necesario además del conocimiento de las pruebas que se emplean para ello, prestar una cuidadosa atención a los factores técnicos así como a las limitaciones especiales de dichas pruebas.

1.- Factores técnicos en el estudio del jugo gástrico.

Estos factores técnicos se encuentran expresados en la tabla I

2.- Algunas limitaciones especiales de las pruebas que estudian la secreción acida gástrica. A parte de experiencia y bien hacer(intubar bien,situar adecuadamente la sonda y contar con la aspiración,neutralización y pérdidas),comviene hacer notar con detalle la importancia de la medida del pH y de la acidez titulable.Es costumbre medir la actividad del ion hidrógeno con un medidor de pH y la acidez titulable,por la titulación de una parte alícuota de jugo gástrico con una base fuerte,tal como el hidróxido sódico 0.1 N;hasta la neutralidad,pH 7-7.4,electrométricamente o con rojo fenol.MOORE(1965) ha demostrado que es posible calcular la concentración del ion hidrógeno precisamente a partir del pH si se conoce el sodio más el potasio o el cloro.

Acidez titulable = concent.ion hidrógeno + concent.H no ionizable.

Para hacer este cálculo se necesita tener un medidor de pH bueno que ha de estar bien calibrado con dos soluciones tampon por lo menos y hacer posible con tres,tales como pH 1.07 pH 4.01 y pH 7.38.Sin embargo,la titulación electrométrica o colorimétrica sigue siendo un método simple y satisfactorio. ¿Cual es el punto final correcto de la acidez titulable?,muchos prefieren todavía un pH 3.3 y lo utilizan en su definición de aclorhidria.Nosotros siguiendo a BARON,preferimos un pH = 7 y definimos la anacidez cuando el pH cuando el pH no es inferior a este valor,ya que dicho valor es justamente el

TABLA I

FACTORES TECNICOS DE IMPORTANCIA  
EN EL ANALISIS GASTRICO

|   |   |
|---|---|
| 1 | Evitar los fármacos que influyen sobre la secreción.                                |
| 2 | Situar el extremo de la sonda, mediante control radioscópico en el antro distal.    |
| 3 | Aspirar el contenido gástrico y esperar 30' antes de empezar la prueba.             |
| 4 | Procurar mantener la permeabilidad de la sonda (cuando se utiliza bomba)            |
| 5 | Expectorar la saliva.   |
| 6 | Observar si en el jugo aparece sangre, bilis o exceso de moco                       |
| 7 | Titular el ácido electrométicamente o utilizando rojo fenol como indicador - (pH 7) |

punto de neutralidad fisicoquímica. MOORE(1967), afirmó que nadie conoce la respuesta a esta pregunta, y hasta que no se consigue saber algo más, se aconseja calcular la acidez titulable por titulación a pH 7.4 que es el pH del plasma.

Acidez total = acidez libre + acidez combinada.

Es la otra ecuación que emplea una terminología anticuada y abandonada al igual que los reactivos mencionados anteriormente de Topfer y fenoftaleína. La concentración del ion hidrógeno, no es equivalente a acidez titulable, por ej: el CLH 0.1 N, tiene un pH de 1.07 y el  $\text{CH}_3\text{COOH}$  0.1 N tiene un pH de 2.6, de forma que esas dos soluciones ácidas, aunque tienen una acidez titulable igual (100 mmol/l), tienen distintos valores de pH debido a su diferente constante de disociación. El pH es una unidad logarítmica y por lo tanto es menos exacta cuando la acidez es muy alta, por ej: a una acidez titulable de 150 mmol/l, 0.01 unidades pH, que es el límite de precisión de muchos medidores de pH, equivale a 3 mmol/l, mientras que la microtitulación a esta acidez tiene una precisión de por lo menos 0.5 mmol/l. A la inversa, una variación de pH desde 7 hasta 3.5 de CLH puro, equivale a una variación de solo 1 a 2 mmol/l de acidez titulable.

Volumen(l) por acidez titulable(mmol/l) = secreción ácida.

Felizmente y como ya hemos mencionado con anterioridad, las antiguas unidades "grados" de acidez, "unidades clínicas", centímetros cúbicos de NaOH/10 por c.c. de jugo gástrico, y mEq/l, son numéricamente equivalentes a mmol/l.

3.-Tipos de pruebas empleadas en el estudio de la secreción de ácido clorhídrico.

La secreción basal(BAO). Esta prueba determina la secreción durante las fases interdigestivas en ausencia de estímulos. Es decir, la secreción basal representa la secreción de la masa de células parietales que está siendo excitada en las condiciones de reposo de la prueba. Las cifras medias de secreción basal aproximadas, varían ampliamente; un 25% de los sujetos, no segregan ácido en los periodos interdigestivos. En los sujetos por encima de los 50 años, los valores suelen ser más bajos. (Tabla II).

La secreción máxima(MAO). Se afirma que el volumen máximo de secreción de ácido guarda una estrecha correlación con la masa de células parietales gástrica, aunque se observan variaciones de reproductibilidad que dependen probablemente de factores que influyen sobre la sensibilidad de las células parietales (CARD y MARKS, 1960) (MARKS, KOMAROV y SHAY, 1960), así podemos asegurar que la secreción máxima es una función del número de células parietales y por lo tanto que es una prueba que determina la masa celular parietal. Esta prueba es sin duda un procedimiento útil (Tabla III).

Antes de que pudiera disponerse de la pentagastrina, fueron muchos los estímulos empleados para realizar la prueba de función gástrica, incluyendo las comidas de prueba, alcohol, cafeína, histamina e histalog. Debido a sus efectos secundarios, solo era posible administrar histamina a dosis de hasta 0.01 mg/kg del fosfato ácido. En 1953, KAY, inyectaba un antihistamínico 30 minutos antes de la inyección de la histamina y descubrió que en el hombre si se administraban dosis de histamina mayores por vía subcutánea, aumentaba la secreción ácida hasta dosis de 0.04mg/kg de fosfato ácido de histamina pero que a

TABLA II

SECRECIÓN GÁSTRICA BASAL

|  |   |
|--|---|
| <p>Qué es lo que determina esta prueba</p> | <p>La secreción interdigestiva en ausencia de cualquier estimulación externa.</p>   |
| <p><u>INDICACIONES</u></p>                 | <p>1.- Prueba standard satisfactoria.<br/>2.- Síndrome de Zollinger-Ellison.<br/>3.- Efecto de los fármacos antiseoretos.</p>   |
| <p><u>TECNICA</u></p>                      | <p>1.- Enfermo en habitación tranquila.<br/>2.- Aspiración continua, manual o con bomba<br/>3.- Mantener la prueba de 1 a 12 horas.<br/>4.- Determinar el volumen y concentración del ácido y calcular la secreción de ácido total.</p> |

| <p>Valores normales por hora</p> | <p>Volumen (c.c.)</p> | <p>Producción de ácido (mEq.)</p> |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| <p>Hombres (de 20 a 50 años)</p> | <p>80</p>             | <p>2-3</p>                        |
| <p>Mujeres ( " " " )</p>         | <p>65</p>             | <p>1-2</p>                        |



SECRECION MAXIMA DE ACIDO (MAC)

Qué es lo que determina esta prueba

Masa de células parietales.

INDICACIONES

- 1.- Es la mejor prueba standard.
- 2.- Diagnóstico de aclorhidria (A.P.)
- 3.- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- 4.- Valoración de la úlcera gástrica.
- 5.- Valoración preoperatoria de la úlcera (duodenal)
- 6.- Identificación de la úlcera yeyunal post operatoria

TECNICA

- 1.- Aspiración continua en intervalos de 15'
- 2.- Secreción basal durante 60'.
- 3.- A los 30' inyección i.m. antihistamínica (Benadril, 50mg; Neo-Antergán 100 mg).
- 4.- A los 60' , inyección subcutánea de fosfato ácido de histamina (0.04mg/kg) o Histalog (2.0 mg/kg.).
- 5.- Recogida del jugo gástrico durante 1 hora, si se emplea histamina o durante 2 horas, si se usa Histalog.
- 6.- Determinación del volumen y concentración de ácido y cálculo de la secreción de ácido total.

Valores normales por hora

Secreción de HCl (mEq.)

Hombres

23

Mujeres

16

partir de esta dosis, aunque se siguiera aumentando, ya no se modificaba la subsodicha secreción ácida. La prueba aumentada de la histamina de KAY, puede provocar algunos efectos secundarios desagradables (cefaleas, somnolencia, etc.) No obstante esto, se ha llegado a utilizar la histamina incluso en infusión intravenosa previa administración de antihistamínicos, (LONDON y WIGGINS, 1957, LAWRIE, 1964).

Posteriormente a la histamina, se introdujo una sustancia sintética similar a ella denominada histalog. Las dosis que provocan una secreción ácida máxima, es de 1.5mg/kg y sus efectos idénticos a los obtenidos con la prueba aumentada de la histamina y si bien no necesita la administración previa de antihistamínicos, se han dado casos de hemorragias gástricas e incluso colapsos. Ambas pruebas no obstante, han quedado anticuadas con la aparición de la pentagastrina que es menos peligrosa y más cómoda de emplear.

La gastrina II pura, a una dosis de 2picogrs/kg. vía subcutánea, produce unos resultados parecidos a los de la histamina con efectos secundarios mínimos, pero es un producto muy caro. Afortunadamente la pentagastrina contiene el tetrapéptido activo de la gastrina y se encuentra comercializada con el nombre de Peptavlon. Puede igual que la gastrina administrarse por vía intravenosa, subcutánea ó intramuscular a dosis de 6 picogrs./kg.

También se han empleado en la estimulación otras sustancias tales como la insulina, tolbutamida y 2-deoxi-D-glucosa. La hipoglucemia es un método efectivo para inducir la secreción ácida gástrica provocada por el vago y testar así, si una vagotomía fué adecuada.

Dosis adecuadas de insulina han demostrado ser capaces de producir secreción ácida gástrica tanto en normales como en sujetos con vagotomía incompleta. Las dosis de esta insulina que producen tasas secretorias máximas "pico", en ambos grupos, es de 0.2 unidades por Kg. y administradas por vía intravenosa rápida. Desgraciadamente en ocasiones, la insulina hace aparecer reacciones colaterales importantes por la hipoglucemia que desencadena.

La tolbutamida, puede emplearse como alternativa de la insulina para inducir hipoglucemia y por lo tanto para testar la inervación vagal del estómago. La dosis es de 1mg intravenoso.

En fechas más recientes, se ha introducido la 2-deoxi-D-glucosa igualmente como alternativa de las dos anteriores.

El calcio por infusión intravenosa es un estímulo muy efectivo de la secreción gástrica. La administración de 4mg/kg/h aumenta la secreción ácida gástrica en un 30% más que la secreción máxima estimulada por histamina.

PASSARO y als(1972) han comunicado que la infusión de 4mg/kg/h. de calcio produce un incremento marcado en la secreción de ácido gástrico y de la gastrinemia en los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison. Ellos han propuesto el test de la infusión de calcio para diferenciar los enfermos hipersecretores con Zollinger-Ellison de aquellos otros también hipersecretores que no tienen dicho síndrome.

El efecto de diversas comidas de prueba ha sido estudiado ampliamente en el pasado. La comida de EWALD (prueba de los carbohidratos) tiene una correlación lineal positiva con la

respuesta "pico"(PAO) a la histamina y algunos autores afirman que dicha comida es tan buena como el pico histamínico para producir que pacientes tienen úlcera duodenal. Se ha postulado por muchos que la prueba de la cafeína, es capaz de separar los ulcerosos duodenales de los sujetos controles e incluso se ha afirmado que la respuesta a esta cafeína es más marcada durante la fase activa de la úlcera duodenal que durante la curación. Estos test, sin embargo, no son usados corrientemente como pruebas de rutina para medir la secreción gástrica de ácido.

Los niveles más elevados de secreción ácida que se pueden conseguir en el estómago lo constituye una respuesta en meseta a la infusión intravenosa de una dosis máxima de histamina, gastrina ó pentagastrina (BARON, 1973).

El término de secreción ácida máxima (MAO); se usa en general para referirse a la secreción ácida durante una hora, después de una inyección histamínica o pentagastrínica pero no significa ni representa la máxima capacidad secretoria del estómago observada.

Experimentalmente no puede conseguirse el 100% de la dicha respuesta máxima calculada, pero si un 75-85% (MAKHLOUF, 1968). Por muchas razones resulta más simple utilizar una expresión de la secreción ácida que se aproxime a la respuesta en meseta, anteriormente mencionada, a una infusión intravenosa (MARKS y al. 1960) (BARON, 1963). El "pico" de la secreción de ácido gástrico (PAO) es la suma aritmética de los dos periodos consecutivos más altos multiplicados por dos, tras la administración de un estimulante como la pentagastrina, gastrina, histamina etc.

En la práctica clínica, la secreción gástrica ácida en meseta, no se distingue de la del pico de una dosis "máxima" de cualquiera de los estimulantes citados, ya sea por la vía que sea (DESAI, ZAVBRI y ANTLA, 1970). Esta secreción ácida máxima, implica la que es posible obtener con cualquier dosis de estimulante y se suele conseguir con 0.004 mg./kg. de fosfato ácido de histamina subcutánea, dos picogramos por Kg. de gastrina, 6 picrogrs./Kg. de pentagastrina ó con 1.5-2 mgs./kg. de histalog intra muscular. Con estas dosis se consigue las secreciones más altas en un estómago no operado y con inervación vagal intacta. Después de la vagotomía se necesitan dosis más elevadas de histamina ó pentagastrina para conseguir los valores superiores de la secreción ácida gástrica (ROSATO y McFAYDEN, 1971, KONTUREK y al. 1968). Sin embargo, si se administra una sustancia colinérgica al mismo tiempo que el estimulante, se aumenta la secreción máxima postvagotomía y se alcanza los valores anteriores a la intervención (PAYNE y KAY, 1962, BROOME, 1967).

Existe una relación directa entre la secreción máxima de ácido, el peso corporal y la masa corporal libre de grasas siendo posible expresar el pico de esta secreción en picomol/Kg. de peso corporal y masa libre de grasas, pero no se ha llegado a un general acuerdo sobre el empleo de estos datos.

#### UTILIDAD CLINICA DE LAS PRUEBAS DE SECRECION GASTRICA.

En el sujeto sano la medición del jugo gástrico no tiene más interés que el de establecer su normalidad; pero en la enfermedad, el resultado se condiciona a la afección del sujeto.

Es poco corriente encontrar enfermos con úlcera duodenal

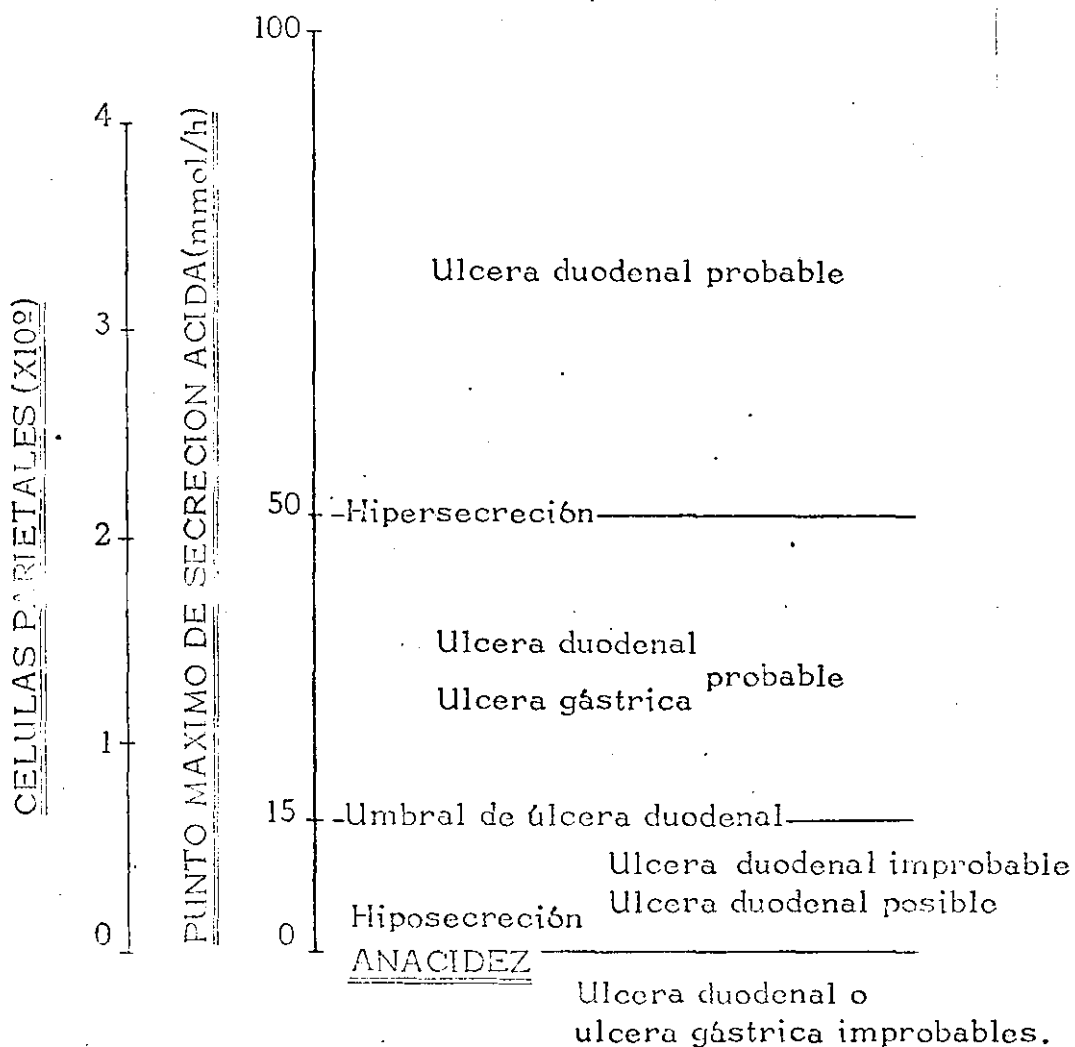
y que tengan achlorhidria o cifras de MAO inferiores a 12. De un tercio a la mitad de los enfermos afectos de úlcera duodenal, tienen hipersecreción cuando se les compara con sujetos normales. Estudios recientes han demostrado que estos enfermos son más sensibles a la pentagastrina que sujetos con úlcera no duodenal. La gastrinemia en ayunas es algo menor o igual en los enfermos con úlcera duodenal que en los sujetos normales, por lo que es posible que estos enfermos posean un tono vagal aumentado. Se tiene la impresión de que los enfermos con úlcera duodenal y tasas muy elevadas de secreción de ácido gástrico tras estímulo, padecen con más frecuencia complicaciones de su úlcera y a menudo necesitan cirugía electiva en el tratamiento y por si ello fuera poco, parece también que la incidencia de vagotomías incompletas es también mayor que en los enfermos que teniendo así mismo úlcera duodenal, tienen tasas de secreción de ácido gástrico más bajas. Pese a todo no se puede afirmar todavía que los datos obtenidos de la medición de la secreción ácida, sean decisivos para indicar una mayor o menor agresividad de la cirugía en estos enfermos.

El MAO medio que se obtiene en varones con úlcera duodenal tras estimulación con histamina, pentagastrina etc. está expresado en la tabla anterior y se cree que el hallazgo de un MAO superior a 40 mEq/h, es un dato patognomónico de esta enfermedad aunque el examen radiológico sea negativo. La (Fig. 1) correlaciona la masa celular parietal con el estado secretorio en la úlcera duodenal.

En los enfermos con úlcera gástrica, la secreción ácida es, por lo general, menor que en los sujetos normales salvo si esta es prepilórica, pero el MAO medio es comparable al de los

MASA DE CELULAS PARIETALES Y  
ESTADO SECRETORIO EN LA ULCERA PÉPTICA

(Modificado de Baron, 1.972)



sujetos controles sanos. En todo sujeto con úlcera gástrica es preceptible realizar el MAC y si la producción de ácido es nula, sospechar la no benignidad de la misma. La explicación fisiopatológica de la disminución de la secreción en los enfermos con úlcera gástrica corporal es desconocida aunque existe alguna evidencia de que dichos pacientes presentan un aumento de la retrodifusión de ácido gástrico a través de la mucosa gástrica lesionada con lo que provoca disminución espúrea de la tasa de secreción que medimos. También algunos enfermos con úlcera gástrica, muestran aumentos en el reflujo biliar al estómago y las sales biliares pueden de esa manera, lesionar la mucosa.

Aunque no existe un criterio definitivo para distinguir la úlcera gástrica benigna del carcinoma, pese a nuestra anterior afirmación, es cierto que hay más úlceras benignas que malignas que se asocian con una ó más de las situaciones secretorias siguientes: secreción ácida máxima superior a 80mEq/l, junto a una concentración de cloruros superior a 125 mEq/l ó una secreción de factor intrínseco mayor de 5.000 mg. de vitamina B<sub>12</sub>, o concentración de proteínas inferior a 400 mg/100c.c. o bien una actividad en beta-glucuronidasa inferior a 4.000 U. No obstante, es demasiado grande la coincidencia entre los hallazgos de la úlcera benigna y del carcinoma como para que resulte de valor diagnóstico muy importante. La anacidez, quizás sea el criterio más definitivo, solo se presenta en la quinta parte de los enfermos con lesión carcinomatosa.

Pensamos que debe realizarse una gastroscopia con biopsia en los enfermos con úlcera gástrica.



Algunos enfermos con dispépsia muestran hipertrofia radiológica, gastroscópica e histológica de la mucosa gástrica con hipersecreción de ácido y pepsina, pero no siempre se demuestra una excesiva pérdida de proteínas en el jugo gástrico. El término más apropiado para este proceso, es quizás el de "gastropatía hipertrófica hipersecretora" (BARON, 1973) que puede asociarse a una úlcera gástrica ó duodenal diagnosticada radiológicamente o al síndrome de Zollinger-Ellison. En un 30% de los enfermos con esta gastropatía, no se demostró que existiera una úlcera (TAN, STEMPIEN y DAGRADI, 1971), aunque más tarde no es difícil encontrar una úlcera en la intervención quirúrgica (STEMPIEN y al. 1964). En la enfermedad de Menetrier, también se observan pliegues gástricos relativamente gruesos, pero esta es una enfermedad o gastritis exudativa, hipertrófica pierdepoteínas con una mucosa edematosa inflamada (JONES y al. 1972). Este proceso puede diferenciarse de la gastropatía hipersecretora hipertrófica por medio de las pruebas de secreción que demuestran un exceso de proteínas pero poco o ningún ácido en el jugo gástrico, (OVERHOLT y JEFFRIES, 1970). También se pueden encontrar pliegues engrosados en el duodeno; pero la secreción ácida gástrica de estos sujetos es similar a la de los afectos de úlcera duodenal en conjunto.

El síndrome de Zollinger-Ellison, consiste en úlcera péptica resistente al tratamiento, hipersecreción gástrica y presencia de un tumor de los islotes pancreáticos que no produce insulina, originado por una excesiva secreción de gastrina. Pese a todo el cortejo sintomático de este síndrome, en la tercera parte de los afectos no se descubre hasta la muerte, por lo que es necesario pensar en él con frecuencia para conseguir

el diagnóstico precoz. Se han propuesto criterios para establecer dicho diagnóstico, basados en la secreción ácida estimulada o no o en varios cocientes de cifras de secreción: una secreción ácida basal superior a 15 mEq/h en el estómago no operado o superior a 5 mEq/h en el intervenido; ácido nocturno superior a 100 mEq; acidez basal mayor de 100 mEq/l en sujetos no intervenidos y de 70 mEq/l en el operado; un cociente de secreción basal ácido/secreción ácida máxima, superior al 60% o un aumento desproporcionado de la acidez gástrica comparado con la concentración de pepsina. Desgraciadamente no se ha llegado a ningún acuerdo para establecer en este síndrome criterios de hipersecreción gástrica y los que se han propuesto pueden dar lugar a diagnósticos falsos positivos y negativos. Un enfermo sospechoso de síndrome de Zollinger-Ellison, debe estudiarse determinando primero la secreción gástrica de ácido basal y postestimulación interpretando los resultados obtenidos como ya hemos mencionado anteriormente. Simultáneamente determinar la gastrinemia.

A los enfermos con hipersecreción gástrica puede estimularse la liberación de gastrina mediante una infusión intravenosa de calcio (4 mg/kg./h.) con objeto de distinguir entre una úlcera duodenal y el síndrome de Zollinger-Ellison, sobre todo en aquellos enfermos con aumentos límites en la secreción basal de ácido y de gastrina sérica. En los individuos normales la infusión de calcio aumenta moderadamente el ácido gástrico y la gastrinemia, mientras que en los enfermos con el mencionado síndrome de Z-E, la respuesta se eleva hasta igualar la estimulación con histalog (BASSO y PASSARO, 1970). En la actualidad se ha simplificado esta prueba administrando una sola inyección

intravenosa rápida de calcio de 2 mg/kg. (PASSARO, BASSO y WALSH, 1972). Una infusión de secretina (3 u./kg./h.) inhibe la secreción de ácido gástrico en los individuos normales, pero puede aumentar el calcio sérico y por ende, el ácido gástrico el cual lo hace a se vez con la gastrinemia en los enfermos con síndrome de Z-E (INSENBURG y al. 1972).

En los enfermos con cancer gástrico la secreción basal y postestimulación es habitualmente subnormal, pero solamente el 20% presentan aclorhidria. No es infrecuente observar así mismo tasas normales, lo que evidentemente limita el valor de la prueba.

En la úlcera yeyunal, el reflujo de bilis y la precaria obtención de secreción gástrica, limitan la utilidad de las pruebas de secreción ácida gástrica. Si se puede realizar la prueba adecuadamente, un MAO por encima de 15 mEq/h, es sugestivo; y un volumen máximo de secreción superior a 25 mEq/h se considera patognomónico.

Tanto en la anemia perniciosa como en la atrofia gástrica se considera que la secreción gástrica de ácido, basal y estimulada, están profundamente disminuida. En muchos sujetos con anemia perniciosa, la aclorhidria posthistamínica, es evidente. En algunos individuos, pueden existir anticuerpos circulantes e intragástricos dirigidos contra el factor intrínseco (por ej: anticuerpos bloqueantes, anticuerpos contra la célula parietal y anticuerpos contra el complejo factor intrínseco- $B_{12}$ ). En aquellos enfermos que tienen anemia perniciosa y atrofia gástrica puede haber aumento de la secreción proteica del estómago. Por el momento estas determinaciones no son específicas para el diagnóstico, siendolo sin embargo, la biopsia gástrica.

La gastropatía hipersecretora hipertrófica, síndrome de Menetrier, clásicamente enfermedad de Menetrier, se caracteriza por la presencia de pliegues gástricos gigantes y por hipoproteïnemia, así como edema y aclorhidria. En estos enfermos, la secreción de ácido gástrico es escasa, y la secreción de proteínas gástricas elevada siendo la causa de la hipoproteïnemia. Se ha comunicado también, la combinación Menetrier-gastropatía hipertrófica hipersecretora, con aumento de la secreción basal y postestimulación del ácido gástrico.

En resumen podemos concluir que los test de secreción ácida pueden ayudar al diagnóstico y tratamiento de los enfermos con úlcera duodenal, Zollinger-Ellison, gastritis, cáncer gástrico, gastropatía hipertrófica secretora y enfermedad de Menetrier. También veremos luego que son igualmente útiles después de la cirugía realizada para reducir la secreción gástrica en pacientes ulcerosos.

Hemos mencionado anteriormente la prueba de acidez postquirúrgica. Esta prueba llamada de Hollander, se resume en la tabla IV.

Las pruebas de secreción ácida gástrica, pueden ser útiles en los enfermos que presentan una dispepsia y unos hallazgos radiológicos negativos ya que pueden sugerir el que un enfermo tenga o no una úlcera duodenal. Solo existe una mínima tendencia a pensar que los enfermos con una secreción ácida más elevada, tengan peor pronóstico y hayan de ser operados con más frecuencia que los que tienen una secreción ácida más baja. Esta información pronóstica limitada, no justifica que se lleven a cabo sistemáticamente las pruebas de secreción de acidez gá-

PRUEBA DE LA INSULINA (HOLLANDER)

|  |   |
|--|---|
| <p>Qué es lo que determina esta prueba</p> | <p>La integridad funcional de la inervación vagal del estómago.</p>   |
|  | <p>1.- Comprobar si una vagotomía quirúrgica ha sido o no completa ( de máximo valor cuando la vagotomía ha ido acompañada de piloroplastia; de limitado valor cuando, además se ha realizado gastroenterostomía con resección o sin ella.</p>  |
| <p>Técnica</p>                             | <p>1.-Aspiración continua durante periodos de 15'.<br/>                 2.-Secreción basal durante 2 horas.<br/>                 3.-Inyección de 0.2U.I. de insulina normal/kg. (tóngase a mano solución de glucosa al 50%)<br/>                 4.- Determinación de la glucemia en ayunas y a los 30', 60', 90' y 120' después de inyectar la insulina. (La glucemia debe descender a menos de 50 mg%)<br/>                 5.- Continuar la aspiración durante 3 horas - más.<br/>                 6.- Si no aparece secreción de ácido, hágase la prueba de la histamina.</p> |
| <p>Interpretación</p>                      | <p>1.- No está totalmente definida.<br/>                 2.- Si la vagotomía ha sido completa, la secreción basal debe ser menor de 2 mEq/h y tras inyectar la insulina, el aumento ha de ser inferior a 1 mEq/h.<br/>                 3.- Si la vagotomía es amplia, pero incompleta, el aumento postinsulínico es de 1-5mEq/h.<br/>                 4.- Si la vagotomía es imperfecta, aumento postinsulínico superior a 5 mEq/h.</p>   |

PAPEL DE LAS GASTRINAS EN LA SEGRECION DE CLORHIDRICO.

1.- ESTUDIO DE LA SEGRECION GASTRICA DE ACIDO CLORHIDRICO.

A.- HISTORIA DEL PROBLEMA. En tiempos de Jaime II, un médico de la corte de Aragon, Arnau de Vilanova (1238-1314) hablaba de una "flegma salada e ácida" del estómago. Pero debemos comenzar mencionando a VAN HELMONT (1579-1644) quien creía en la existencia de un ácido y un fermento en el estómago de lo que dependería la digestión gástrica, llegando a intuir la existencia de la atrofia y la posibilidad de la aclorhidria al observar que el "ácido" y el "fermento" eran escasos en el estómago de los viejos. Más tarde HERMAN BOERHAVE (1668-1738) escribe que "la digestión gástrica se debe a un fermento activado por el calor, las fuerzas mecánicas que contraen el estómago y los influjos nerviosos!"

En el siglo XVIII brillaron de manera especial REAMUR (1683-1757) y SPALLANZANI (1729-1798). REAMUR que era zoólogo y médico, estudió con enorme detenimiento la digestión de los pájaros introduciendo en sus buches pequeños tubos de latón agujereados y enhebrados con un hilo que hacía descender al estómago. Al cabo de unas horas sacrificaba las aves y observaba lo que había ocurrido en el interior de los mismos a los que previamente había rellenado con distintos alimentos.

El abate SPALLANZANI realizó aún trabajos más definitivos. Introducía tubos similares a los de REAMUR que volvía a retirar al cabo de algunas horas previamente determinadas. En su obra "Física Animal", demostró concluyentemente que: 1º) la comida excita la producción de ácido, 2º) que el ácido recogido es el mismo que el de la sal marina y 3º) que este ácido no es inflamable. Sin embargo, no consiguió relacionar la presencia de ácido con su posible secreción por parte de la mucosa gástrica.

-trica, sino que al igual que sus antecesores lo atribuyó a la acción de los propios alimentos. JOHN HUNTER (1728-1793) merece también nuestro reconocimiento por haber sido uno de los primeros en utilizar una sonda gástrica para extraer el contenido gástrico.

WILLIAM PROUT (1824) fué quien por primera vez identificó el ácido del contenido gástrico como ácido clorhídrico. Sin embargo, hay que esperar a WILLIAM BEAUMONT (1785-1853) para que la mayoría de las observaciones que acabamos de describir, pudieran ser objeto de una síntesis coordinada, constructiva y práctica. Trasladó a Saint Martin, cazador que había desarrollado una fístula externa, a su propia casa y anotó cuidadosamente los fenómenos observados en la cavidad gástrica del mismo sacando las siguientes conclusiones: 1º) el contenido del estómago del hombre es ácido, 2º) parte de este ácido es ácido clorhídrico, 3º) el ácido es segregado por la mucosa glandular y no proviene de la degradación de los alimentos y 4º) ciertos estados anímicos y ciertas enfermedades son capaces de modificar la secreción gástrica.

La culminación de los trabajos llegó con IVAN PAVLOV (1840-1936), acaso la figura más eminente que haya dado, hasta la fecha, la fisiología. Este autor puntualizó distintas y geniales técnicas técnicas que permitieron aclarar un gran número de problemas de la fisiología gástrica. Entre estas genialidades cabe destacar su operación del "pequeño estómago" conservando las terminaciones nerviosas, con lo que estudió los efectos sobre la secreción gástrica, de la carne, pan, leche e incluso de los propios ácidos comparativamente, describiendo entre otras cosas los efectos inhibidores de las grasas sobre la misma.

La técnica de la fístula esofágica externa para la "comida ficticia", es quizá la que mayor gloria ha dado a PAVLOV en este aspecto. Esta acción cefálica sobre la secreción gástrica, había sido presentida por Beaumont y demostrada en parte por Blondlot. Las experiencias de Pavlov, establecieron el camino a seguir para la demostración de los siguientes hechos: 1º) el aumento de la secreción gástrica por el estímulo eléctrico del vago, 2º) la hipersecreción ácida secundaria a la inyección de acetil colina y sus derivados, 3º) el aumento secretorio secundario al estímulo por la insulina, popularizado años más tarde por Hollander, 4º) la moderna concepción de que existe un paralelismo entre la secreción vagal insulínica y la masa parietal estimulada con una dosis máxima de histamina y 5º) la hipersecreción gástrica secundaria al estímulo directo de los centros diencefálicos.

Muchos años se tardó en aplicar los conocimientos fisiológicos en la práctica médica diaria. EWAL y BOAS, idearon comidas de prueba para investigar la acidez y su acción sobre los alimentos, más que intentar estimular la secreción en sí y en el transcurso del tiempo, los clínicos ensayaron diversas sustancias con el fin de obtener la secreción ácida en el estado más puro posible, evitando la contaminación de los alimentos. Así KATSCH (1926) ensaya la cafeína; el alcohol y sobre todo la histamina usada por POPIELSKI a partir de 1920.

En 1949 CONARD, KOVALEVSKY y VANGEERTRUYDEN, demuestran concluyentemente que existe para cada individuo un límite constante de secreción. KAY (1953) hace también esta observación y estandariza una prueba con el nombre de "estímulo máximo con histamina". MARKS (1956) demuestra que la secreción gástrica



obtenida despues de dicho estímulo es una expresión de las células parietales funcionantes, es decir, de la "masa parietal" del individuo.

La fracción de la secreción gástrica no vagal, se origina, por la acción de varios estímulos situados en las zonas más distales del estómago entre los que está el alcohol y las peptonas e igualmente se pudo comprobar que la gastrectomía disminuía progresivamente la secreción gástrica (WOODWARD y al. 1948). Por otro lado se demostró que la simple distención antral provocaba una estimulación secretoria sostenida del jugo gástrico en ausencia de toda conexión nerviosa (DRAGSTEDT y al. 1951). Fué EDKIN (1905) quien por primera vez postula la existencia de una hormona gástrica capaz de estimular la secreción ácida, denominándola gastrina. GREGORY (1964), consigue determinar la estructura de la hormona. Podemos pues decir que la historia de la secreción gástrica es muy variable y compleja y que los puntos de interés son muchos y no es limitable de ninguna manera, al simple estudio de la secreción de ácido; pero es probable que en un futuro no muy lejano, podamos establecer: el descubrimiento del mecanismo íntimo de la secreción de clorhidrico y su inhibición a nivel del estómago; la terapéutica basada en sustancias antigastrínicas, la inhibición inmunológica de la actividad proteolítica del jugo gástrico (sustancias antipeptídicas), el descubrimiento del origen del factor intrínseco y la protección de la mucosa gástrica contra los factores agresores estimulando la secreción específica de sustancias protectoras.

B.- PAPEL FISIOLÓGICO DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA DE ÁCIDO CLORHÍDRICO, V.S. ¿POR QUÉ SE SECRETA EL CLORHÍDRICO?.

El papel del ácido clorhídrico en la fisiología del tubo digestivo podría resumirse en cuatro apartados: 1º) constituye un mecanismo defensivo contra gérmenes ingeridos, evitando su colonización, 2º) permite la acción de la pepsina, 3º) facilita la ionización y reducción del hierro y con ello su absorción y 4º) reduce la osmolaridad del quimo.

Por el momento ignoramos si realmente, al controlar en cierto modo, por mecanismos feed-back la liberación de gastrina, posee acciones importantes aunque todavía especulativas. En suma, que el clorhídrico se secreta porque es necesario.

C.- MECANISMO DE SECRECIÓN DEL ÁCIDO CLORHÍDRICO, V.S. ¿CÓMO SE SECRETA EL CLORHÍDRICO?.

Para nosotros hablar de secreción de clorhídrico (CLH), es hablar de célula parietal, por ello, vamos a analizar la fisiología de esta célula ya que de este modo podremos entender el mecanismo de secreción de ácido clorhídrico.

Existen tres mediadores químicos bien conocidos capaces de activar la célula parietal: acetilcolina, gastrina, e histamina. La acetilcolina es liberada por las fibras postgangliónicas del sistema parasimpático y por las neuronas del plexo submucoso es estimulado por la distensión gástrica (reflejos intramurales cortos).

La gastrina, liberada a partir de las células G del antro y

del duodeno, alcanza por vía sistémica y/o por vía portal gástrica la célula parietal estimulando la secreción de clorhídrico. El papel de la histamina como mediador fisiológico de la secreción gástrica, está ahora en plena discusión. En efecto, la reciente aparición de los bloqueadores de los  $H_2$  receptores de la histamina ha supuesto un argumento indiscutible para atribuir una acción fisiológica a la histamina. Se cae por su propio peso que no puede haber otra explicación satisfactoria que su función fisiológica para entender cómo por ej: la cimetidina produce reducciones de la secreción de ácido superiores al 80%. Algunos autores han descrito otros estimulantes químicos de la célula parietal, a nuestro entender de una importancia secundaria, y entre los que cabe mencionar la enteroxantina (MAY y al. 1975 y ASHBY y HIMAL, 1975) que se trata de una hormona liberada a partir de la mucosa del intestino delgado, y las proteínas alimenticias que actúan tópicamente.

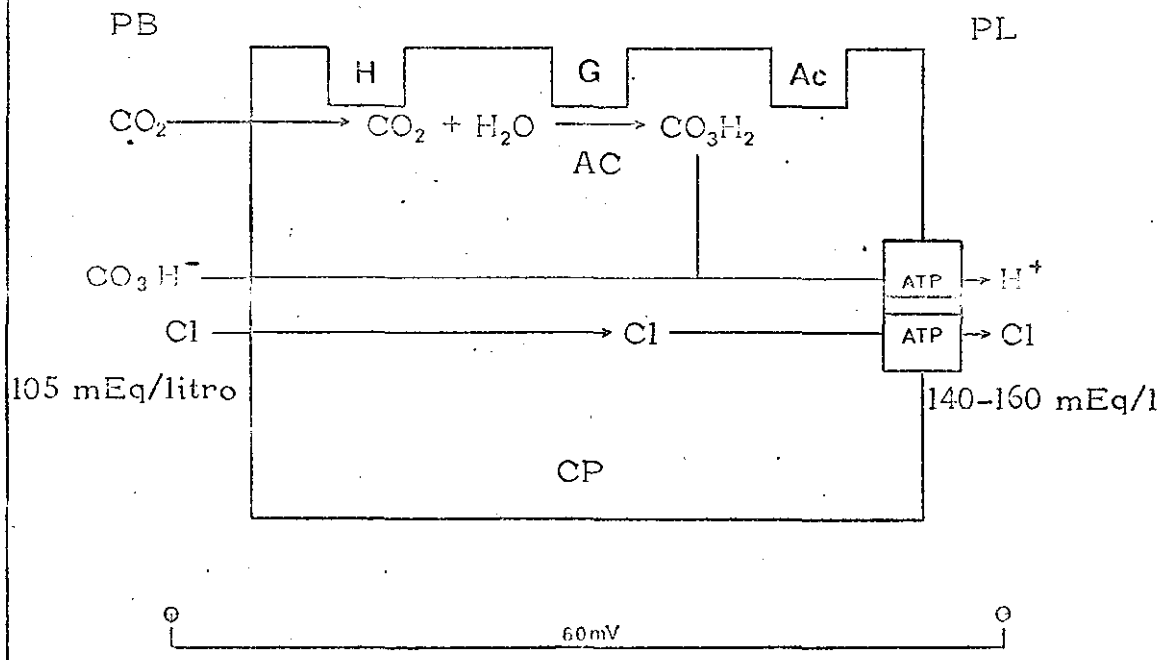
Las concepciones sobre la importancia de cada uno de estos tres mediadores mayores, acetilcolina, gastrina e histamina, pueden resumirse en una tesis clásica y en una hipótesis moderna. Durante los años 50, los trabajadores de CODE otorgaban a la histamina una acción específica y directa sobre la secreción del CLH (la gastrina aún no se había aislado) y la acetilcolina actuaría sobre las células cebadas de la submucosa gástrica produciendo la liberación de histamina, la cual a su vez actuaría sobre la célula parietal activándola y desencadenando la secreción del ácido gástrico. Todo parecía muy lógico pero este esquema era insuficiente para explicar, por ej., que la secreción gástrica estimulada por la histamina disminu-

-yera tras la vagotomía. Por todo ello, porque no era satisfactoria dicha tesis y por los grandes avances ocurridos especialmente en la década de los 50 a 60 (uso generalizado de la prueba de la histamina, insulina y pentagastrina, aislamiento de la gastrina, descripción de diátesis ulcerosa hipergastrinémica, generalización de la vagotomía para la terapia del ulcus gastroduodenal etc.) han obligado a buscar nuevas concepciones y, así, GROSSMAN (1975) ha postulado un nuevo esquema en el que los tres mediadores son imprescindibles para obtener de la célula parietal un máximo rendimiento. En efecto, el autor propone una estructura trireceptorial en la que la ocupación o funcionamiento de los tres receptores sería necesaria para la normal fisiología de la célula parietal. El bloqueo de uno de ellos, llevaría consigo la disminución de la sensibilidad de la célula parietal para los otros dos estímulos y como consecuencia aparecería una hiposecreción. Este esquema explica que la atropina disminuya la secreción gástrica estimulada tanto por la histamina como por la gastrina, y del mismo modo, por qué los bloqueadores de los  $H_2$  receptores inhiben la secreción gástrica estimulada por gastrina y carbacol. GROSSMAN, muy optimista, profetiza un futuro inhibidor gástrico capaz de reducir la secreción gástrica estimulada por insulina (o carbacol) e histamina. Si su profecía fallara habría que buscar otro modelo.

Sea como fuere, el mecanismo íntimo de producción de  $ClH$  en la célula parietal está basado en la utilización de la anhidrasa carbónica y en la existencia de una bomba de expulsión de protones acoplada a una bomba electrogénica de cloruros, ambas ATP dependientes (Fig. 2). La importante diferencia de concentración de cloro a ambos lados de la mucosa gástrica, condi-

FIGURA 2

Modelo funcional de la célula parietal (CP). PB: polo basal. Las muescas en el borde superior del esquema representan las receptoras: H; histamina, G; gastrina, Ac; acetilcolina y Ac; anhidrasa carbónica.



-ciona la existencia de una diferencia de potencial entre el polo basal y el luminal de la célula parietal, siendo el polo luminal negativo respecto al basal. Ignoramos todavía en qué forma se vinculan los receptores de membrana de la célula parietal con el mecanismo de secreción de ácido, aunque se piensa que sea igual que en otros mediadores endocrinos a través de un segundo mensajero del tipo AMP cíclico. Más adelante insistiremos sobre estas cuestiones.

Una vez liberado el clorhídrico, existen unos mecanismos que evitan la retrodifusión de los hidrogeniones (la concentración de protones en la luz gástrica es unas  $10^6$  veces superior a la plasmática). DAVENPORT (1975), se encontró con este problema al observar que una bolsa denervada produce un jugo gástrico rico en hidrogeniones y pobre en sodio cuando era estimulada con histamina; pero si la misma bolsa era estimulada con una sustancia lipolítica (eugenol) el jugo gástrico producido era rico en sodio y pobre en hidrógeno, por lo que pensó que lo que ocurría allí no era que la bolsa produjera menos ácido sino que este después de secretado retrodifundía. Para probar su hipótesis repitió el experimento introduciendo en la bolsa una solución de glicina capaz de "atrapar" los hidrogeniones secretados y evitar su retrodifusión. La hipótesis quedó completamente demostrada ya que al titular la solución de glicina, se vió que esta había tamponado los hidrogeniones expulso al exterior de la bolsa. Esto hizo que se acuñara el término de "barrera de la mucosa gástrica" para resumir en él al conjunto de mecanismos que evitan la retrodifusión del ácido.

## 2.- GASTRINAS.

En 1969, GREGORY y TRACY aislaron de la mucosa antral del cerdo dos heptadecapéptidos a los que denominaron gastrinas I y II.

Un dato especial era el hecho de la presencia de un sulfato en la tirosina de la gastrina II (G-II), la cual por lo demás era idéntica a la gastrina I (G-I).

Los heptadecapéptidos de gastrina han sido purificados a partir de la mucosa antral de varias especies incluido el hombre (se han aislado de cerdo, buey, oveja, aves etc.) y se ha observado que solo se diferencian por la sustitución de uno ó dos aminoácidos de la mitad de la cadena lineal peptídica. Los avances más importantes y recientes en cuanto a la química de la gastrina se refiere, quizá hayan sido los trabajos que han permitido los aislamientos de las formas moleculares más grandes (gastrina grande, gastrina muy grande), su composición en aminoácidos, la secuencia de los mismos, el descubrimiento de que la secuencia heptadecapéptido C-terminal de la gastrina grande (big gastrina) es igual que el heptadecapéptido gastrina y que la secuencia C-terminal tridecapéptido de la gastrina pequeña (little gastrina) es idéntica a la minigastrina. Esta última afirmación tiene sus limitaciones de acuerdo con las ideas más recientes lo que se expone con mayor amplitud en siguientes apartados.

Los estudios sobre los mecanismos biosintéticos de las proteínas han demostrado que la síntesis de los péptidos, procede de los aminoácidos N-terminal a C-terminal; así la gas-

-trina se sintetiza como gastrina grande con treinta y cuatro aminoácidos e incluso moléculas más grandes y entonces se convierte enzimáticamente en heptadecapéptidos y otros fragmentos más pequeños que la gastrina.

La gastrina se parece mucho a otras hormonas, en que su síntesis se produce como péptidos más grandes que luego se transforman en fragmentos más pequeños por la acción enzimática tipo tripsina, que son más activos.

Es destacable que la región de la gastrina tripsino sensible está compuesta de dos aminoácidos básicos consecutivos y esto justamente es lo que ocurre con la insulina, glucagon y hormona paratiróidea.

Se tiene la impresión de que el paso de gastrina treinta y cuatro a gastrina diez y siete tiene lugar en la célula G y por lo tanto que la mayor cuantía de hormona almacenada, está constituida por gastrina diecisiete.

No hay por el momento evidencias indiscutibles de transformación de gastrina G-34 en G-17 en la circulación.

Tanto la gastrina de treinta y cuatro aminoácidos como la de diecisiete, son resistentes al ataque de las aminopeptidasas por poseer grupos piroglutamil N-terminales.

Otras formas de gastrina se han encontrado tanto en la circulación como en los tejidos sin que esten completa-



tamente perfilados sus aspectos químicos o biológicos pero si el que sus pesos moleculares son mayores que los de la gastrina 34 (big big gastrina y componente I de Rahfeld).

Las posiciones carboxil-terminal de la molécula de gastrina, tienen todas las acciones biológicas de la molécula entera, sin embargo, se puede ver algo de actividad con fragmentos más pequeños tales como el dipéptidoamida C-terminal. El tripéptidoamida tiene distinta actividad que el tetrapeptidoamida y posee aproximadamente un sexto de la potencia de la gastrina 17 sobre bases moleculares. Quitando el C-terminal amida, se produce una pérdida completa de la actividad, pero uno de los  $H_2$  de esta amida puede ser sustituido por un grupo  $NH-$  o  $CH_3$  sin que pierda actividad. Se pueden establecer muchos más cambios químicos que reducen, aumentan o no alteran la actividad biológica de la gastrina. Con el fragmento más corto de la gastrina bloqueando el grupo amina en el N-terminal, se aumenta la potencia seguramente porque aumenta la resistencia de la molécula a la degradación por la acción de las aminopeptidasas. El péptido semejante a la gastrina más utilizado en la actualidad es la pentagastrina cuya potencia es comparable a la del C-terminal pentapéptidoamida de la gastrina.

La inactivación por paso a través del hígado, es marcada para la pentagastrina, moderada para la G-13 y ligera para la G-17. Se conoce mal lo que ocurre con la G-34. Las diferentes acciones de la gastrina se esquematizan en la (tabla V.)

Metabolismo de la gastrina. Casi toda la información disponible concerniente al metabolismo de la gastrina "in vivo"

ACCIONES DE LA GASTRINA

1.978

ESTIMULACION DE:

- Secreción de ácido gástrico.
- Crecimiento de la mucosa del estómago e intestino.
- Incremento de la actividad motora del estómago.
- Liberación de insulina y calcitonina
- Secreción de agua y electrolitos en el estómago, páncreas, hígado e intestino delgado.
- Liberación de secretina.

OTRAS ACCIONES:

- Estimula el crecimiento del páncreas.
- Estimula el esfínter esofágico superior.
- Estimula el píloro, intestino delgado, colon y vesícula.
- Estimula la captación de a.a. por la mucosa del estómago y del intestino.
- Inhibe el esfínter de Oddi y la válvula ileocecal.
- Estimula la división celular en estómago y duodeno.

ha sido obtenida en perros, pero es suficiente lo conocido en el hombre para sugerir que son pocas las diferencias. La desaparición de la gastrina puede determinarse midiendo el aumento de la concentración de la hormona circulante producido por su infusión intravenosa para una tasa fijada. La vida media se mide mejor por la determinación directa del descenso de la concentración de gastrina en el suero después de la terminación de la infusión. Alternativamente las tasas de disminución en la concentración sérica, pueden ser determinadas también. Recientemente, las vidas medias de la G-17, G-34, y de la gran gran gastrina, fueron determinadas por el método anterior y se encontró que estaban entre 3.9 y 90 minutos respectivamente. Otros autores han comunicado que la vida media de la G-17 y G-34 es de 3 y 15 minutos respectivamente. En experimentos similares, la G-13 mostró una vida media parecida a la de la G-17 en el perro. En un trabajo realizado en pacientes con anemia perniciosa se estimó que la vida media de la gastrina endógena era de 10 minutos en base al descenso de la gastrinemia tras la administración de ácido intragástrico. Después de la infusión de sintéticos humanos de G-17 en el hombre se encontraron o bien dos componentes o una desaparición biexponencial en la vida media de 7.5 y 12.6 minutos. La vida media de la G-17 natural humana y la G-34, se encontró que era de 5 a 42 minutos respectivamente.

Se han establecido los riñones como el lugar de mayor eliminación de la circulación y del metabolismo de muchos péptidos hormonales. La gastrina no es una excepción. En el perro la nefrectomía, prolongaba la vida media de la gastrina exógena. Un apreciable aclaramiento por el riñón, ha sido demostra-

do para la gastrina segregada por estimulación antral. Muy poca cantidad de gastrina aparece en la orina, de manera que el péptido es presumiblemente metabolizado dentro del riñón. En riñones de rata perfundidos, se ha descrito actividad enzimática que cataliza el clivaje o ruptura del C-terminal-glicinamida procedente de oxitocina o vasopresina. Otra actividad fué encontrada en homogeneizados de riñón de rata. Tal actividad partía al C-terminal-dipéptidoamida (asp-phe-NH<sub>2</sub>) del tetrapéptido gastrina. No se conoce si uno o ambos de estos enzimas son activos contra la gastrina completa. No obstante, aumentos de las concentraciones de gastrina sérica han sido comunicados en pacientes nefrectomizados y en afectos de enfermedades renales graves. El aclaramiento de G-17 es demasiado rápido para ser explicado enteramente por extracción renal e indica que otros órganos intervienen en el metabolismo de esta forma de gastrina. El intestino delgado parece jugar también algún papel en el metabolismo de la hormona.

El papel del hígado en el metabolismo de la gastrina ha sido cuestión de gran interés. La gastrina secretada por las células G antrales e intestinales debe atravesar el hígado antes de llegar a los órganos diana. Otras cantidades despreciables de gastrina son transportadas por el sistema linfático. El consenso de los estudios realizados por bioensayo y radioinmunoensayo indica que el hígado juega una parte menor en la inactivación de la G-17. El metabolismo de la G-34 por el hígado no ha sido estudiado directamente, pero la abundancia relativa de la G-17 y G-34 en la vena porta y hepática no se diferencian. Por el contrario, el hígado elimina activamente fragmentos más cortos biológicamente activos de gastri-

na de la circulación portal incluyendo el tetrapéptido y la pentagastrina. Dichos fragmentos aparecen en la bilis ambos sin sufrir cambios y en forma deaminada. La desaminación, parece ser debida a una amidasa específica que elimina el grupo C-terminal amida y que puede ser demostrada en los homogeneizados de hígado. En algunos pacientes, la hipersecreción de ácido gástrico se desarrolla después de operaciones tipo shunt porto-cava. Las razones no están claras. El pulmón no parece extraer gastrina de la circulación. Cuando hay edema pulmonar, la gastrina puede estar secuestrada en el líquido del edema. Existen recientes evidencias de que el fundus gástrico puede extraer gastrina y que la tasa de excreción es mayor durante la fase de secreción de ácido.

Distribución y formas moleculares de gastrina en el área glandular antro pilórica, duodeno y páncreas. Estudios sobre la ontogenia de las células productoras de gastrina en la rata han demostrado que estas células ya aparecen en duodeno y páncreas durante la vida fetal, mientras que las antrales lo hacen alrededor del nacimiento. Es interesante constatar que las células pancreáticas productoras de gastrina y más las duodenales, parecen ser transitorias; aumentan su número alcanzando un máximo a los cuatro días del nacimiento y después decrecen. Las formas moleculares de gastrina que se encuentran en duodeno y páncreas de ratas con cuatro días de edad, son indistinguibles de las encontradas en el antro de ratas adultas.

Estudios realizados con ratas recién nacidas y fetos de conejo, muestran la evidencia de que una gastrina precoz es segregada en la corriente sanguínea (LARSSON y el. 1977).

En la rata, dichas células productoras de gastrina aparecen precozmente mientras que las células de CKK parecen desarro-

-llarse más tardamente.

Es curioso que las células pancreáticas productoras de gastrina no puedan ser demostradas en el feto humano. Recientes observaciones, sin embargo, han indicado la presencia y secreción de gastrina en un recién nacido afecto de síndrome de hipoglucemia neonatal; por lo que es posible que las células productoras de gastrina en el páncreas, se desarrollen más tarde en el feto humano. Parece probable que las células de gastrina fetal liberen su producto en la circulación, puesto que altos niveles de gastrina han sido detectados en el cordón umbilical de un recién nacido. La función de la gastrina durante la vida fetal es desconocida; sin embargo, existen datos que sugieren que esta hormona es una hormona trófica del tubo gastrointestinal que puede estar presente en el páncreas exocrino. La presencia de cantidades significativas de gastrina durante la vida fetal, sugiere que pueda jugar un papel en el desarrollo precoz del tubo gastrointestinal y del páncreas.

Desde el punto de vista de la ontogenia se demuestra (LARSSON y cols., 1977) que la gastrina y las células productoras de gastrina aparecen tarde tanto en la mucosa antral como en la duodenal, mientras que la gastrina pancreática no puede ser detectada en las edades estudiadas (11-22 semanas de gestación). El componente III de la gastrina se encuentra fundamentalmente en el antro mientras que el componente II es cuantitativamente más importante en el duodeno.

En suma, existen evidencias circunstanciales sugiriendo

que la gastrina fetal es liberada en la sangre y que ella puede ejercer funciones tróficas en el feto.

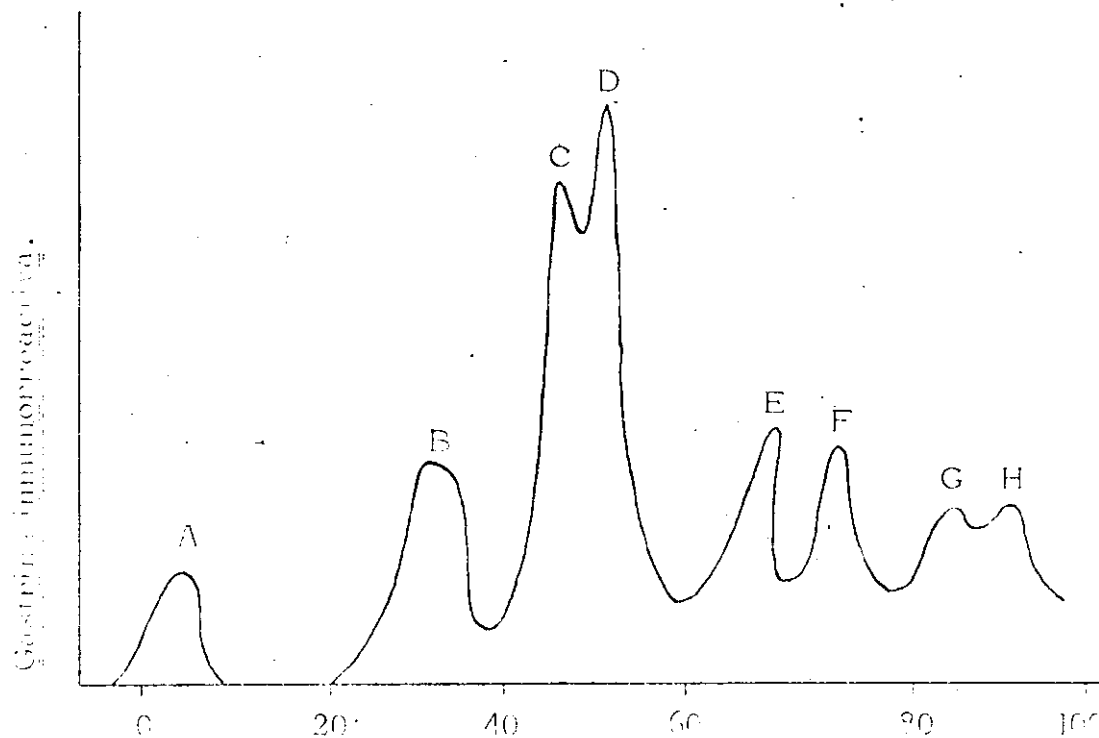
Hace diez años GREGORY y TRACY(1969) afirmaban: "nosotros hemos llamado a dos péptidos que hemos aislado, gastrina I y gastrina II, lo que no significa que sean las formas en que esté la hormona cuando se libera de la mucosa antral. Evidentemente, puede que existan otras gastrinas en la mucosa del antro y que esten compuestas por parte de estos péptidos que acabamos de aislar ó incorporados a ellos e incluso que sus partes activas se encuentren dentro de moléculas mayores. Estas consideraciones las aplicamos tambien a las sustancias producidas por tumores Zollinger-Ellison". Sin embargo, no se pudo demostrar la multiplicidad de formas de la gastrina hasta cinco años más tarde YALOW y colaboradores(1974) demostraron por radioinmunoensayo que la forma predominante de gastrina en el plasma era una molécula peptídica más grande y más básica que los heptadecapéptidos gastrina I y gastrina II los cuales, por otro lado, ya habían sido purificados de extractos antrales. ¿Por qué la existencia de formas múltiples no se había detectado antes? Debido fundamentalmente a que se utilizaba el ensayo biológico y como resultado, los precursores o productos de degradación de las hormonas no eran detectados por su escasa o nula actividad biológica.

El radioinmunoensayo, método cuya especificidad no depende de la actividad biológica, ha sido de capital importancia para caracterizar las múltiples formas hormonales.

Este es el momento de mostrar los resultados de WALSH y al. Tales resultados se expresan en la Fig. 3 e incluyen los once componentes (obtenidos por elución en cromatografía) descri

FIGURA 3

- |   |                     |   |             |
|---|---------------------|---|-------------|
| A | Big Big gastrina    | G | Albúmina    |
| B | Componente I        | G | Proinsulina |
| C | Big gastrina II     | G | 33-II       |
| D | Big gastrina I      | G | 33-I        |
| E | Pequena gastrina II | G | 17-II       |
| F | Pequena gastrina I  | G | 17-I        |
| G | Minigastrina II     | G | 13-II       |
| H | Minigastrina I      | G | 13-I        |





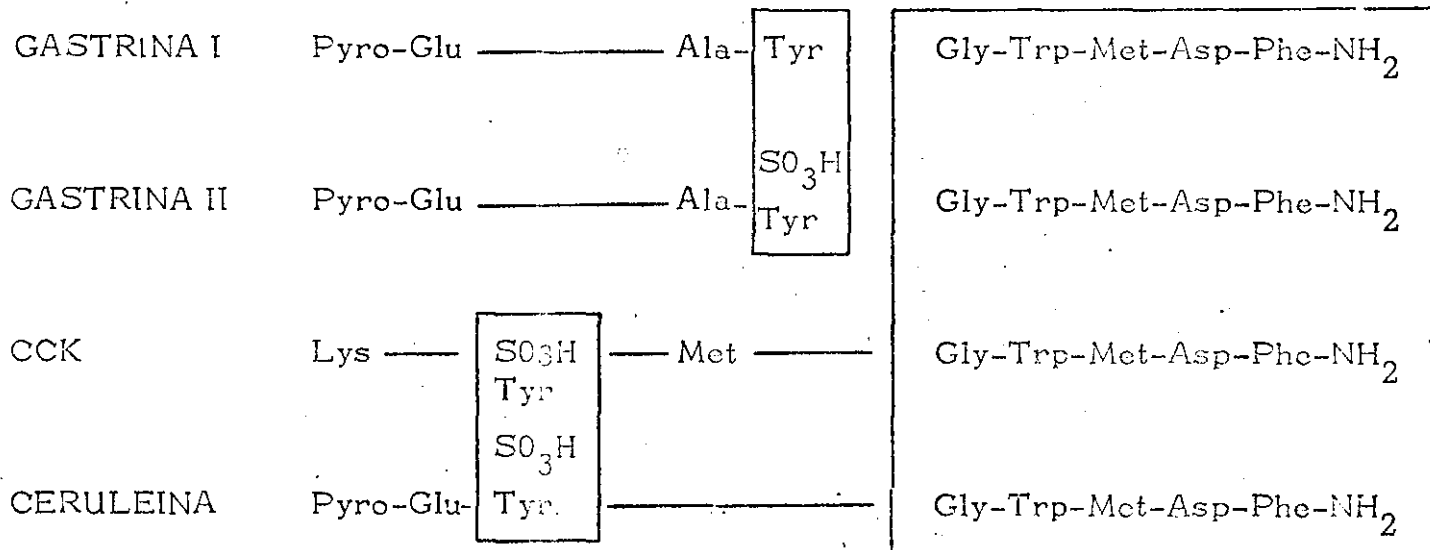
-tos por YALOW y REHFELD(1975) en suero procedente de sujetos normales y de pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

La primera evidencia de la heterogenicidad de la gastrina, fué la demostración de que extractos de antro de cerdo o de humano, contenían dos tipos de gastrina(G-I y G-II) las cuales se diferenciaban solo por la ausencia (G-I) o presencia (G-II) de un residuo sulfatado sobre el residuo tirosil en la posición doce.(Fig.4).La cuantificación y detección de los diferentes componentes inmunorreactivos hormonales depende de las características del antígeno empleado.

Gastrina grande(big gastrina). Si bien es cierto que se pensó que la principal forma de gastrina circulante era la de 17 aminoácidos,más tarde se vió que ello no era cierto y que dicha principal forma circulante estaba constituida por la que tenía 34 aminoácidos(gastrina grande).Los principales estudios de YALOW y STRAUS sobre la naturaleza de la gastrina plasmática,incluyeron fraccionamientos en una serie de sistemas fisicoquímicos que incluían cromatografía en gel sepharox, columna de aminoetilcelulosa,bloques de almidon y electroforesis en papel.De los mencionados estudios,los autores concluyeron que el principal componente de gastrina inmunoreactiva en ayunas de sujetos hipersecretores de dicha hormona,era una forma de mayor tamaño y más básica que el heptadecapéptido gastrina a la que llamaron big gastrin(gastrina grande).Del mismo modo demostraron que ambas formas,el heptadecapéptido y la gastrina grande,estaban presentes tanto en extractos de tumores Zollinger-Ellison como en los de antro e intestino proximal siendo más abundante la gastrina grande si los extrac-

FIGURA 4

LA FAMILIA GASTRINA - COLECISTO QUININA (CCK)



Todas estas hormonas péptidicas muestran algún carboxilo C-terminal pentapéptido y difieren especialmente por la posición del residuo tirosina sulfatado.

-tos humanos se obtenían más distalmente. La gastrina grande, se convierte rápidamente por digestión triptica sin cambios inmunorreactivos en una forma similar al heptadecapéptido. En realidad la gastrina grande es un péptido de 34 aminoácidos con dos residuos lisina adyacentes, al residuo N-terminal del heptadecapéptido, es decir, una gastrina pequeña (little gastrin) con una cola adicional N-terminal de 17 aminoácidos. El radioinmunoensayo de gastrina en combinación con los métodos cromatográficos en columna, ha sido de gran utilidad para determinar la concentración de subtipos moleculares específicos de gastrina, no solo en la circulación sino también en los extractos tisulares; efectivamente, la gastrina se ha encontrado por lo menos en tres formas moleculares cuyas secuencias aminoácídicas ya se conocen (GREGORY y TRACY, 1975). Las tres tienen una porción C-terminal idéntica, diferenciándose en la longitud de la cadena. De acuerdo con el número de residuos de aminoácidos en sus moléculas se denominan G-13 (minigastrina), G-17 (gastrina pequeña o little gastrin) y G-34 (gastrina grande o big gastrin). Cada una de estas formas puede presentarse en forma sulfatada o no sin que por ello se altere su actividad biológica.

Otras tres formas de gastrina han sido demostradas en tejidos y circulación. Dos de ellas, la gastrina muy grande (big big gastrina) y el componente I de REHFELD, han sido identificadas inmunológicamente pero no caracterizadas química o biológicamente. Se conoce que ambas tienen un peso molecular alto, por encima del de la G-34. Que nosotros sepamos, la última forma de gastrina identificada como fragmento de dicha hormona,

es la G-13 de la gastrina 17, la cual se secreta en cantidades relativamente importantes en pacientes con gastrinomas. La G-17 y la G-34 están más presentes en los tejidos y en la sangre. Aunque más del 90% de la gastrina de la mucosa antral es heptadecapéptidogastrina, la gastrina 34, es la forma que circula predominantemente después de comer. Dicha G-34 con la G-17 constituye entre el 10 y el 30% de la gastrina inmunorreactiva de la sangre. En ocasiones también existen pequeñas cantidades de G-13.

Gastrina muy grande (big big gastrina). En Agosto de 1973 se celebró en Rochester (Nueva York) un simposium internacional sobre recientes avances en la investigación de las hormonas gastrointestinales; en él, YALOW comunicó la existencia en plasma de sujetos normales en ayunas, de una forma muy grande de gastrina que tenía una vida media muy larga y a la que denominó big big gastrin (gastrina muy grande). Este componente elude dentro o inmediatamente después de la albúmina en la filtración en gel sephadex-50. La gastrina muy grande es un componente muy importante y a veces el único, de los presentes en el plasma humano de sujetos en ayunas y no solo del normal sino en pacientes con úlcera duodenal simple. También se ha demostrado que suele ser un componente muy pequeño o indetectable en enfermos con hipergastrinemia independientemente de su etiología. Supone menos del 1% de la inmunoreactividad total de los extractos antrales y duodenales, pero al igual que la gastrina grande, se hace más prominente en las porciones distales del tubo gastrointestinal hasta el punto de que supone un cuarto de la inmunoreactividad de algunos extractos yeyunales. Ha sido el único componente detectado en el plasma de un paciente al que se realizó Billroth II (YALOW y WU, 1973).

Por el momento creemos que debe prevalecer la idea de que la big big gastrina constituye una parte importante de la gastrina medible en ayunas en el plasma; que no se modifica su cuantía por los estímulos habituales (no se estimula por el alimento ni se inhibe por el ácido o la secretina su secreción) y que no se ha demostrado que tenga actividad biológica alguna. Su tamaño es comparable al de las proteínas plasmáticas.

Minigastrinas. REHFELD identificó cuatro clases de gastrina en la circulación según su aparente peso molecular. El mayor componente era el llamado componente I y de él vamos hablar ahora con cierta extensión. Los componentes II y III, corresponden a la big gastrina y al heptadecapéptido gastrina respectivamente. El componente IV es más pequeño que el heptadecapéptido y ha sido denominado minigastrina e identificado tanto en tumores como en extractos antrales, por GREGORY como el C-terminal de trece aminoácidos del heptadecapéptido gastrina. Pueden presentarse en forma sulfatada o no. El componente I, se ha sugerido que pudiera ser el precursor de formas hormonales más pequeñas e incluso que la big gastrina pudiera estar contenida en él. El componente I sérico coincide con el heptadecapéptido de gastrina no sulfatada mientras que el componente I del gastrinoma coincide con la big gastrina sulfatada. Así pues, el componente I en el suero y en el gastrinoma no son idénticos. Por ahora no se ha comunicado actividad biológica de dicho componente así como tampoco cambios por la estimulación del alimento.

GREGORY y TRACY aislaron dos minigastrinas a partir de

una gran metástasis hepática obtenida dieciocho horas después de la muerte de un enfermo con Zollinger-Ellison. Su primera comunicación fué de que se trataban de tridecapéptidos de gastrina sulfatados y no sulfatados en el C-terminal y destacaron que la proporción de ambas formas era semejante a la de la big gastrina y heptadecapéptido gastrina presente en el mismo tumor. Estos autores se plantearon el que las minigastrinas podrían ser artefactos postmortem de formas más grandes de gastrina y que habrían surgido como consecuencia de digestión autolítica. Sus estudios no resolvieron esta cuestión. Más tarde DEBAS y cols. utilizando el C-terminal tridecapéptido que les facilitó GREGORY y TRACY, demostraron que su vida media era de 1.8 minutos, es decir, ligeramente más corta que la que encontraron para el heptadecapéptido gastrina, y que la potencia de dicho tridecapéptido para estimular la secreción gástrica en dosis equimolares era menos de la mitad de la que poseía el heptadecapéptido.

REHFELD ha comunicado que esas minigastrinas son detectables en plasma humano, pero que supone el 2% de la inmunorreactividad del sujeto normal en ayunas, el 1% en los enfermos con úlcera duodenal y el 6% de los enfermos con Zollinger-Ellison. La minigastrina es menos del 1% de la inmunorreactividad gástrica en extractos de estómago humano y no puede detectarse en los extractos duodenales o yeyunales. Así, las minigastrinas en el plasma humano no son importantes ni por su potencia biológica ni por su inmunorreactividad. Recientemente GREGORY ha comunicado que la ruptura de la gastrina para que aparezca la minigastrina se produce entre los residuos prolina y triptófano, por lo que se piensa que es el C-termi-

nal tetradecapéptido gastrina más que el tridecapéptido. Es interesante mencionar que las preparaciones de minigastrinas que GREGORY y TRACY proporcionaron a REHFELD y los trabajos que este autor y colaboradores realizaron más tarde, demuestran que el componente IV de REHFELD corresponde a las minigastrinas I y II. Son muchos los autores que en la actualidad denominan a esa gastrina con 14 aminoácidos gastrina pequeña (little gastrin) en vez de minigastrina (WALSH y GROSSMAN, 1975).

Gastrina pequeña (little gastrin ó heptadecapéptido gastrina). Aunque la existencia de la gastrina se postuló en 1905 por HEDKIN, esta no se purificó hasta 1964 por GREGORY y TRACY y curiosamente en el mismo año, se sintetizó y se pudo estudiar farmacológicamente. Las preparaciones de fragmentos sintéticos han demostrado que la mayor actividad de la gastrina radica en los tres últimos aminoácidos. Precisamente la pentagastrina, una forma sintética disponible (cinco aminoácidos de los cuales cuatro son de gastrina) puede ser utilizada para realizar pruebas de secreción ácida gástrica. Por ello, es predecible que si solo una parte de la molécula es necesaria para que se realice completamente la función biológica, puede existir una gran heterogenicidad en el resto de la molécula. Este es precisamente el caso de la gastrina y así se ha demostrado que la clásica gastrina, constituye la mayor parte de la hormona antral, siendo el resto gastrina grande (big gastrin) y que en la porción alta del intestino ocurre al revés. En el plasma, es también la gastrina grande la que predomina. Ocurre también que la gastrina grande y la gastrina pequeña tienen el mismo espectro de acción; y si bien la gastrina pequeña es más potente que la gastrina grande (big gastrin) también es cierto que se aclara

más rápidamente de la circulación. Las dos formas se originan en el mismo tipo celular, la célula G.

En resumen podemos asegurar en la actualidad la existencia de la gastrina pequeña y junto a ella, la de otras formas de gastrina presentes tanto en extractos tisulares como en la circulación. Tales formas, incluyen formas más pequeñas de 14 aminoácidos como las minigastrinas, formas intermedias de 34 aminoácidos como la gastrina grande y formas de tamaño enorme comparables a las proteínas plasmáticas como la gastrina muy grande. De todas ellas las realmente activas son la gastrina grande (big gastrina) y la gastrina pequeña (little gastrina).

Características de la célula productora de gastrina (célula G). Cabe distinguir en primer lugar la célula productora de gastrina gástrica de la extragástrica. La célula antral productora de gastrina fué estudiada en 1968 por McGUIGAN quien demostró, por inmunofluorescencia, células epiteliales que contenían gastrina (célula G) en la mucosa del estómago en el cerdo y en el hombre y cuya ubicación era la zona media de las glándulas pilóricas en antro y duodeno proximal. STAVE y al. (1976) demostraron que las células G existen fundamentalmente en la zona media y tercia basal de la mucosa antral, existiendo una gran variación en el número de células entre un estómago y otro, un área antral dentro de un mismo estómago e incluso dentro de varias unidades mucosa en la misma sección de tejido. Esto hace difícil cuantificar la población de células G. En el cuerpo del estómago no hay células G salvo en determinados procesos patológicos, no obstante, se ha demostrado sistemáticamente la presencia de gastrin aún en ausencia de células G.



en cuerpo y fundus gástricos por técnicas inmunoreactivas, lo cual puede deberse, como especula TAYLOR (1975), a la existencia de un sistema portal antral corporal demostrado en animales de experimentación. Si ello es así, la gastrina podría circular directamente del antro al cuerpo sin pasar por la circulación general. La distribución de las células G en los distintos segmentos (cuerpo gástrico, zona transicional, antro proximal, antro medio y distal y duodeno proximal) en diversos procesos, se conoce con bastante aproximación (STAVE y cols. 1976).

Las mediciones del contenido tisular en gastrina de las biopsias clínicas, son controversiales; pero algunos estudios recientes parecen indicar que no existe diferencia en el contenido antral de gastrina entre pacientes con úlcera gástrica, duodenal o dispepsia sin úlcera. Donde parece haber más gastrina, sin embargo, es en la mucosa duodenal de los enfermos con úlceras de dicha porción. POLAK y cols. en 1972, comunicaron un importante incremento en el número de células G duodenales en este último grupo de pacientes aunque otros autores no hayan confirmado tales hallazgos.

El estudio de especímenes de estómago humano resecado en pacientes con úlcera gástrica y duodenal ha permitido suponer lo siguiente: en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal, existe en la porción aproximada del borde anatómico del antro, una zona transicional con bajo número de células G por unidad de mucosa a partir de la cual y hacia el cuerpo gástrico, dichas células no pueden ser demostradas. Del mismo modo, el extremo proximal del duodeno contiene tanto en ulce-

-rosos gástricos como duodenales, menos células G que el antro pero su número es idéntico en ambos grupos. Dentro del antro, existe en el grupo de ulcerosos duodenales incremento gradual del número de células G desde el extremo proximal al distal, mientras que en la úlcera gástrica no hay diferencias significativas entre las diversas partes del antro. Pero hay aún más, si se comparan porciones correspondientes del antro en ambos grupos, solo se observan diferencias en la porción distal antral, la cual contiene más células G en los casos de úlcera duodenal. En ambos grupos el número de células G antrales no muestra diferencias en su distribución circunferencial.

La célula G estudiada a mucho aumento, muestra un aspecto alargado especialmente en secciones gruesas y su polo basal se sitúa en contacto con la lámina basal donde están ubicados los capilares, mientras que la porción apical se comunica con la porción luminal de la glándula.

Desde el punto de vista ultraestructural, la célula G normal tiene una forma piramidal y está rodeada por células mucosas. El polo apical está abierto a la luz de la glándula mucosa y proyecta sus villis dentro de la misma. Hay organelas sintetizadoras (retículo endoplásmico laminar con numerosos ribosomas y aparato de golgi) y pocos gránulos electrodensos. En la porción basal de la célula que como hemos dicho suele ser adyacente a un capilar, existen numerosos gránulos almacenados. La polaridad funcional de la célula G se ve solo en alguna de ellas. Los gránulos específicos muestran una amplia escala de densidad electrónica. La membrana limitante de algu-

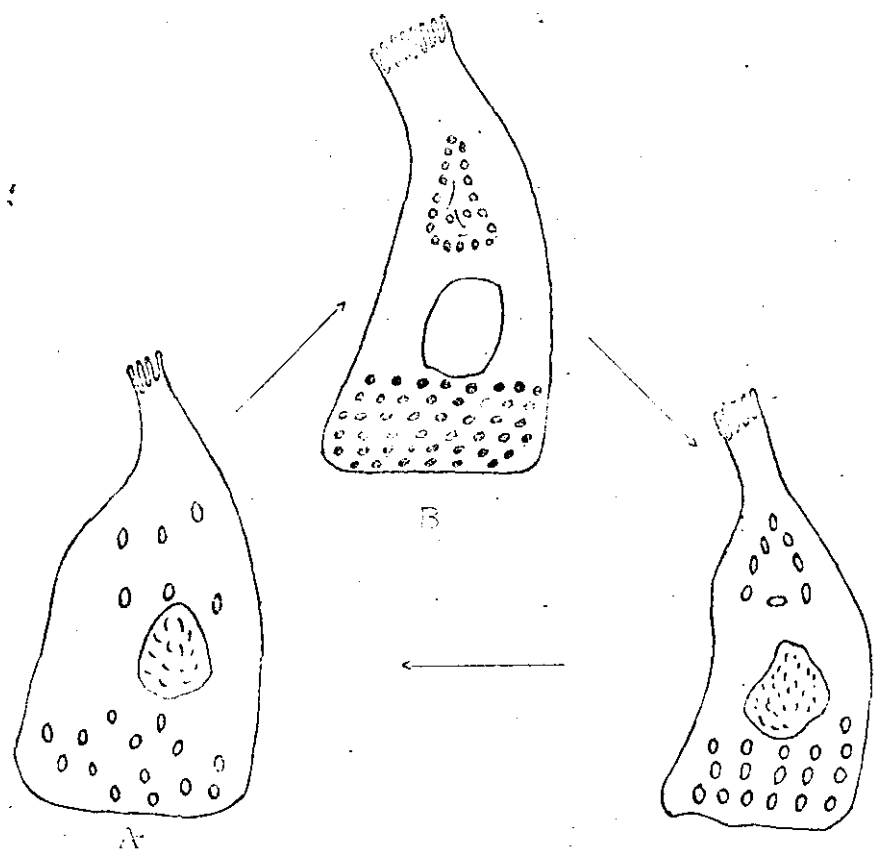
nos gránulos está, solo parcialmente, llena de un material filamentosos gris. El diámetro de los gránulos secretores se ha medido por diversos grupos de trabajo, con resultados diversos. En efecto, el diámetro medio y/o su rango ha sido comunicado como de 300 milimicras, 180 milimicras (SOLCIA y SAMPIETRO, 1965) y 150-200 milimicras (PEARSE y POLAK, 1971). Estas diferencias pueden ser debidas a las diferentes técnicas empleadas. Todos encuentran el diámetro medio de los gránulos secretores de la célula D, mayor que el de la célula G. Las células D son las que se encuentran con mayor frecuencia en el antro despues de las G. Dichas células D, son endocrinas y se caracterizan por la existencia en ellas de gránulos homogéneos pálidos.

El ciclo secretorio de la célula G ha sido estudiado por diversos autores y nosotros lo vamos a resumir en la Fig. 5. Como quiera que muchas células G estan en contacto directo con la membrana basal, o sea con los capilares y es precisamente en el polo capilar donde se almacenan los gránulos, uno puede deducir lógicamente que el producto secretado es liberado a traves de la base celular. No parece que exista extrusión de los gránulos (emiocitosis).

Estudios experimentales con gatos y ratas sugieren que el almacenamiento de hormona en los gránulos secretores de las células G, se sigue de la liberación de dicha hormona en el citoplasma. FORSSMANN y ORCI, encuentran gránulos secretores electrodensos en células antrales de gato, veinticuatro horas despues del ayuno o de la inyección de atropina. Despues de comer nuevamente o de instilar alcohol (etanol), los gránulos

FIGURA 5

ESQUEMA DE LA POSIBLE TRANSFORMACION DE LAS CELULAS PRODUCTORAS DE GASTRINA.



a) Aspecto normal en animales.

b) Ayuno durante 24 horas. Los granulos secretores son electro-densos.

c) Interrupción del ayuno o administración intragástrica de 30% de etanol. Todos los gránulos secretores son claros, pero sus membranas están todavía intactas.

los secretores se ven más claros y en ellos existe solamente un material filamentoso escaso. Si el animal come "ad libitum", aparece una población diferente de gránulos secretores, algunos electrodensos y otros conteniendo algo o nada de producto secretor. Todavía no está claro cuales son las estructuras especializadas o las terminaciones nerviosas que llegan a la célula G y transmiten el estímulo secretorio, pero como las terminaciones nerviosas están solo en la lámina basal, es muy sugestivo pensar que liberan mediadores difusibles. La función exacta de los microvillis es desconocida, sin embargo, uno puede pensar que transmiten señales estimuladoras ó inhibitoras a la célula (pH, aminoácidos,). Las ideas actuales sobre tales mecanismos serán analizadas más adelante.

. Secreción de gastrina. Todos los procesos de liberación de gastrina operan en sus últimos mecanismos a través de sustancias químicas que actúan sobre la célula G (tabla VI). Efectivamente, por lo que se refiere a estimulantes procedentes de la sangre, podemos mencionar el calcio y la adrenalina aunque es cierto que cuesta comprender que en circunstancias normales las concentraciones de las mismas sean suficientemente importantes como para liberar gastrina. De lo que no cabe duda es de que en el hiperparatiroidismo, el calcio sérico elevado puede liberar gastrina especialmente si existe un tumor productor de la misma (síndrome de Zollinger-Ellison). No está claro sin embargo, si la liberación de gastrina por estímulos adrenérgicos envuelve a los alfa ó beta receptores ó a ambos. Si sabemos que pacientes con feocromocitomas, un alfa bloqueador reduce la gastrinemia a niveles normales mientras que en sujetos sanos, dicha liberación hormonal por la

TABLA VI

| <u>SECRECCION</u>   |  |                    |  |
|---------------------|--|--------------------|--|
| <u>ESTIMULACION</u> |  | <u>INHIBICION.</u> |  |
| 1                   | Intraluminal .Ej. péptidos y aminoácidos.                    | 1                  | Intraluminal. pH bajo                                |
| 2                   | Nerviosa. Ej. reflejos vagos y locales (ejemplo: distensión) | 2                  | Nerviosa. Vago (en el hombre)                        |
| 3                   | Hormonal ¿ Bombesina?  | 3                  | Hormonal.  |
|                     |  |                    | Circ. Secretina GIP<br>Local. VIP.<br>Somatostatina. |

adrenalina se bloquea por los bloqueadores beta adrenérgicos. Por lo que se refiere a la posible liberación de mediadores desde los terminales nerviosos a las células G, cabe mencionar que la excitación vagal estimula la secreción de ácido tanto por la liberación de gastrina desde la célula G, como por la acción directa sobre las células parietales. En el perro la excitación vagal por la comida ficticia o por hipoglucemia insulínica, produce liberación de gastrina que es abolida por la vaguectomía y por la acción bloqueante de la atropina, lo que parece indicar que es vagal y colinérgica la liberación gástrica. También en el perro la aplicación tóptica de acetilcolina, en la mucosa antral, estimula intensamente la secreción de gastrina, pero la administración sistémica de colinomiméticos solo produce un efecto muy débil. En el hombre la existencia de mecanismos colinérgicos para la liberación de gastrina, no ha sido todavía establecido ni por la demostración de que la atropina bloquee algún tipo de liberación de dicha hormona. La estimulación de la secreción de ácido en el hombre por infusión de carbacol, no se acompaña de aumento de la gastrinemia. Por otra parte, la comida ficticia produce en el hombre liberación de gastrina que no sabemos si es bloqueada por la atropina como ocurre en el perro. La atropina en el hombre aumenta más que inhibe, la liberación de gastrina en respuesta a los alimentos e insulina. Este hecho y el mecanismo por el cual se produce en el hombre no se conoce, pero desde luego no es secundario a una disminución de la acidez gástrica ya que esta se produce cuando el pH gástrico es constante. Es probable que en el hombre exista un mecanismo colinérgico que deprime la liberación de gastrina, pero su ubicación no ha sido determinada. En el perro, la atro-

pina inhibe toda forma de liberación de gastrina excepto la que aparece después de una comida. Como quiera que las varias formas de excitación antral, incluyendo la activación vagal y la distensión y estimulación química de una bolsa antral, son atropinosensibles, este mecanismo que se produce alimentando al perro puede envolver el intestino delgado. La vaguectomía en el hombre no anula la liberación de gastrina en respuesta a la insulina como ocurre en el perro y dicha liberación es al menos en parte no vagal y no colinérgica. Este mecanismo por el que la insulina libera gastrina después de la vaguectomía no es conocido, pero el aumento en la adrenalina circulante producido (por la insulina) puede jugar algún papel. La distensión del cuerpo o fundus gástrico en el perro, puede liberar gastrina por reflejos a los que podemos bloquear administrando atropina. La distensión del estómago estimula la secreción ácida en el hombre, pero si esta acción se acompaña de una liberación de gastrina es incierto todavía.

La única sustancia química presente en los alimentos que puede ciertamente producir la liberación de la hormona es el calcio, y por supuesto, los productos de digestión de las proteínas. En el hombre una mezcla de aminoácidos (hidrolizado de caseína) provoca un pico de respuesta de gastrina sérica de alrededor del 60% del que produce una comida cárnica. Sabemos desde hace mucho tiempo que los extractos acuoso de proteínas parcialmente hidrolizadas o cocinadas, son fuertes estimulantes de la secreción gástrica y hace poco, se ha demostrado que son también potentes liberadores de gastrina. Así, extractos de hígado, peptonas bacteriológicas y extractos de carne tales como el "bovril", son con frecuencia utilizados



para realizar pruebas de liberación de gastrina ó de secreción ácida. Estos extractos de carne, son altamente activos y al igual que la digestión pueden generar estimulantes de la liberación de gastrina y secreción gástrica ácida. Si la acción de la liberación de gastrina de estos agentes puede estar relacionada completamente con su contenido en aminoácidos y péptidos, tampoco se conoce. Además de liberar gastrina, los extractos acuosos de proteínas estimulan la secreción de ácido por acción directa sobre la mucosa gástrica y por la liberación de una hormona, no completamente conocida, desde la mucosa del intestino delgado. La ingestión de comidas exentas de proteínas o aminoácidos produce sólo ligero aumento en la gastrina plasmática de algunos sujetos. Si esta acción puede ser o no atribuible a su efecto de distensión, es igualmente desconocido.

El etanol y otros alcoholes relacionados con él liberan gastrina si se aplican a la mucosa antral en el perro. En el hombre el alcohol produce escasa o nula liberación y lo mismo puede decirse de la liberación de ácido gástrico. La cafeína, es así mismo, estimulante de la secreción de ácido gástrico en el hombre pero no se ha demostrado que pueda liberar gastrina. En cuanto al café descafeinado, provoca casi igual estimulación de secreción ácida y liberación de gastrina que el café habitual, seguramente debido a la existencia de un ingrediente activo, presumiblemente péptidos, presentes en el grano tostado. La bombesina, agentes químicos presentes en la luz del estómago y otros análogos, son capaces de producir liberación de gastrina sin que se sepa todavía si ello es debido a la acción directa de dichos agentes sobre las células G

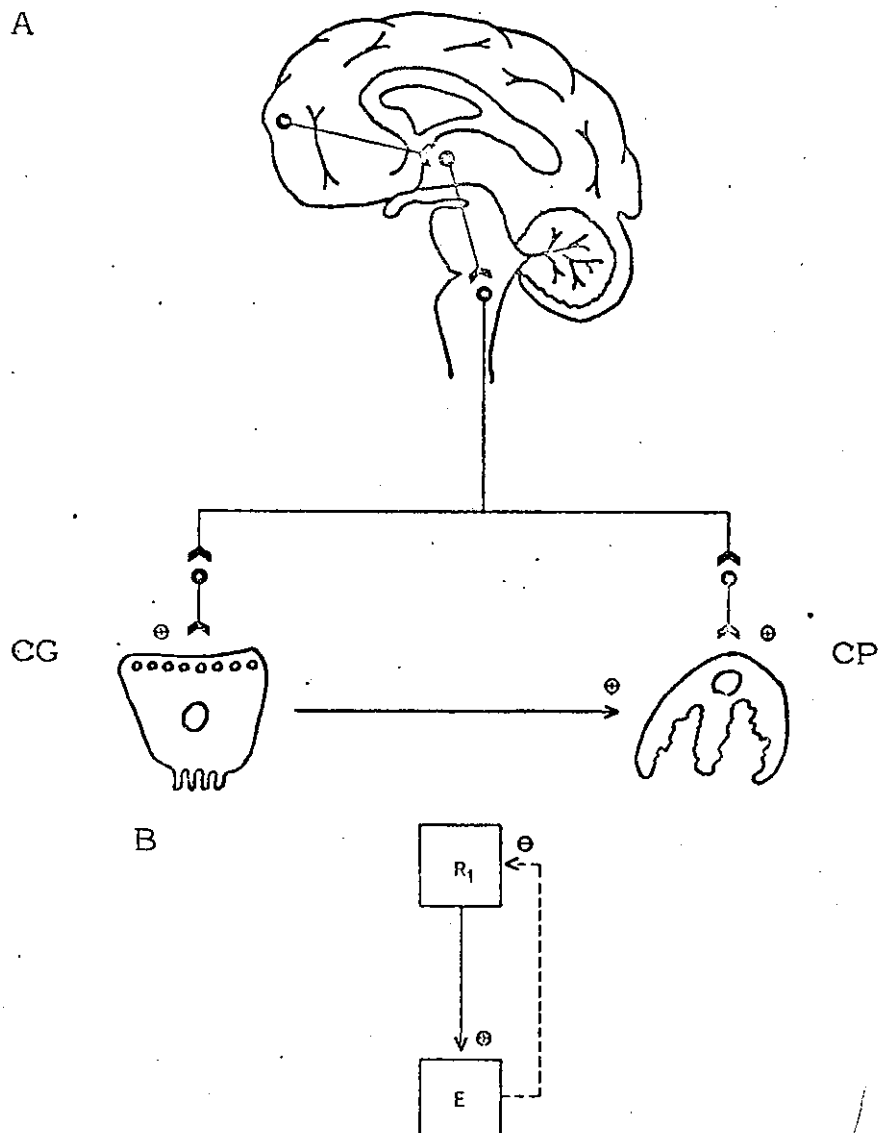
### 3.- FISIOPATOLOGIA DE LA SECRECIÓN DE CLORHIDRICO.

En condiciones basales el estómago produce una cantidad de ácido que es aproximadamente de 6.6 mEqv/h en el hombre y de 4.5 mEqv/h en la mujer (DAVENPORT, 1969). Esta secreción gástrica, se adapta en cada comida a las necesidades del momento, lo que implica la puesta en marcha de un mecanismo complejo de autorregulación que active, mantenga e inhiba dicha secreción para al final de la digestión volver a su nivel basal. Pese a que estos tres fenómenos ocurren simultáneamente, esta regulación admite una división en tres fases diferentes. Los mensajes de los centros reguladores se dirigen hacia los órganos efectores de la secreción gástrica, la célula parietal y la célula G. A la vez, ambos efectores se interregulan. La primera fase de la regulación se sitúa en el núcleo motor del vago y de sus conexiones corticales, límbicas e hipotalámicas. Esta activación es importante y sensorial y constituye la fase cefálica que conduce a la emisión de impulsos nerviosos que alcanza los órganos efectores produciendo liberación de gastrina y ácido (NILSSON y al., 1972). Según estudios recientes, la liberación inicial de gastrina, tendría importancia como señal cambiadora de la motilidad del intestino delgado para adaptarse al proceso de digestión y absorción (WEISBRODT y al. 1975, WINGATE, 1976). Podría sin embargo, existir una vía retroactiva sobre esta primera fase, ya que aproximadamente el 90% de las fibras vagales son aferentes (MENGUY, 1976) (Fig. 6).

La segunda fase, que tiene lugar en el mismo estómago, es la fase gástrica y su objetivo parece ser mantener la secreción gástrica mientras dure la presencia del alimento en su luz (Fig. 7). Esta fase activa ó inhibe la secreción gástrica según el binomio de distensión-deflación y de acuerdo con el pH

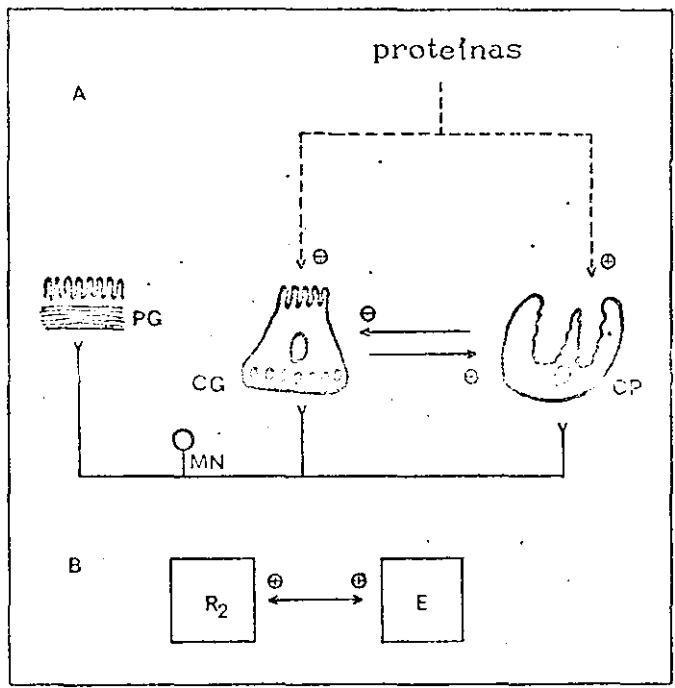
## FIGURA 6

A) Regulación cerebral de la SG; célula de gastrina: CG, CP: célula parietal. - : activación, - : inhibición. B) La relación de los centros (R) respecto de los órganos electores de la Sg (E), es activadora. La línea punteada indica la existencia de vías poco conocidas o de importancia secundaria.



### FIGURA 7

Regulación gástrica de la EG. A) La distensión de la pared gástrica (S) estimula las neuronas intrínsecas (MN) lo que lleva la activación de la célula G (CG) y de la célula parietal (CP). B) La reversibilidad de la relación entre R y E pretende explicar el carácter de autorregulación propio de la fase gástrica controlado por los binomios distensión-contracción y pH bajo-pH elevado. La línea punteada: vías poco conocidas o de importancia secundaria.

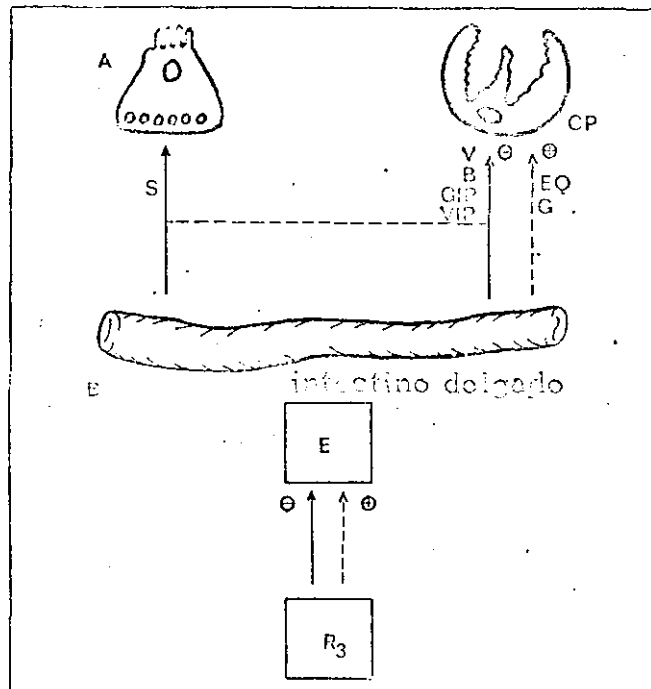


del antro. La distensión antral conduce a la liberación de gastrina y CLH (reflejos piloro-pilóricos y piloro-oxínticos) y la del fondo tiene iguales efectos por reflejos oxínto-pilóricos y oxínticos-oxínticos. El vaciado gástrico pone fin a la activación de estos reflejos mediados por neuronas de los plexos murales del estómago. El pH constituye el sistema de regulación de la célula G (FRIESEN y al. 1974). En condiciones fisiológicas a penas existe liberación de gastrina a un pH menor de 2.5 y si se acidifica el antro, no hay liberación de esta hormona sea cual sea el estímulo. Los hidrogeniones parecen inhibir a la célula G sin mediación neural alguna. WALSH y GROSSMAN (1975) piensan que la alcalinización momentánea del antro gástrico es un estímulo muy dudoso para la liberación de gastrina, sin embargo, está muy bien documentada la hipergastrinemia que acompaña a los estados de hipo y aclorhidria como ocurre en la anemia perniciosa secundaria a una hiperplasia de las células G y que ha sido muy bien estudiada por CREUTZFELD (1971). En estos estados, la instilación de ácido en el estómago reduce considerablemente los niveles plasmáticos de gastrina.

La fase intestinal o fase tercera (Fig. 8), se localiza en el intestino delgado y se haya integrada por múltiples mecanismos neurales y hormonales cuya finalidad común es la de reducir progresivamente la secreción gástrica una vez se ha producido el vaciamiento del estómago y los alimentos entran en contacto con la mucosa intestinal. El duodeno posee dos mecanismos conocidos para frenar esta secreción gástrica: la actividad de la enterogastrona, representada probablemente por el GIP y el VIP, y los receptores vagales (VILLAR y al. 1975; WARD y

FIGURA 8

Regulación intestinal de la SG. A) El ingreso de alimentos en el intestino delgado origina señales vagales (V) o humorales (S: secretina, bombesina, GIP; inhibidor gástrico, VIP; péptido intestinal vasoactivo; inhibidoras de la SG. Existe también un componente hormonal intestinal estimulador de la SG representado por la gastrina (G) y la enteromulina (EQ). B) La rotación del intestino (R) respecto de los órganos efectores de la SG (E) es predominantemente inhibitoria. La línea punteada: vías poco conocidas o de importancia secundaria.

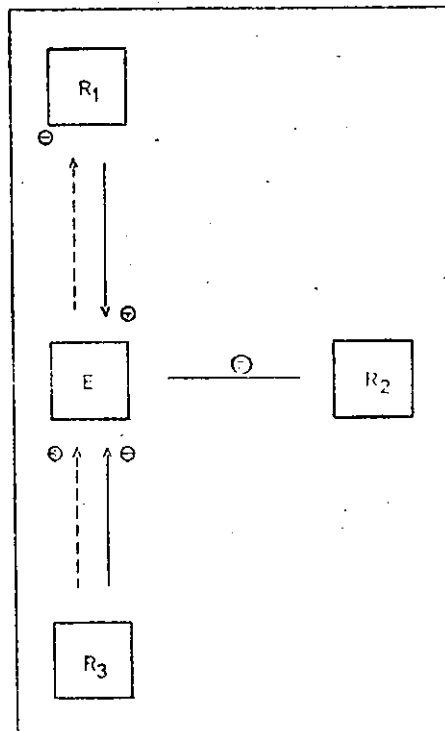


BLOOM, 1975, GLEYSTEEEN y al, 1976). Dado que la introducción de ácido en el duodeno es el estímulo más poderoso para la liberación de secretina y que la secretina reduce la gastrinemia en sujetos normales, se ha pensado que esta hormona puede jugar un papel importante en la inhibición de la secreción gástrica. Sin embargo, los niveles de secretina necesarios para inhibir la secreción gástrica son tan elevados que tanto WALSH y GROSSMAN (1975) como WARD y BLOOM (1975), dudan de que este mecanismo tenga una importancia fisiológica. La bulbogastrona es otra hormona que se supone inhibidora de la secreción gástrica. La somatostatina también se ha revelado como un potente inhibidor de las células G y parietales (BARROS, BLOOM y BARON, 1975) (BLOOM y al. 1974) y su ubicación se sitúa en las células D del páncreas e intestino delgado. Existen además datos suficientes para pensar que existe una hormona intestinal llamada enteroxantina capaz de estimular la secreción gástrica aunque se desconoce por ahora su papel fisiológico, papel del que también está pendiente el esclarecimiento de la gastrina duodenal (STERN y WALSH, 1973).

De lo expuesto anteriormente se deduce, o podemos resumir que la regulación de la secreción gástrica viene dada por tres fases ó niveles que actúan consecutivamente cumpliendo misiones específicas cada una (elevación de la secreción gástrica, mantenimiento de dicha elevación y producción de efectos inhibidores cuando se ha producido el vaciamiento gástrico (Fig. 9)).

FIGURA 9

Modelo integrado de la regulación de la SG. Los tres niveles actúan de acuerdo a una secuencia funcional: activación (R<sub>1</sub>), mantenimiento (R<sub>2</sub>) e inhibición (R<sub>3</sub>) de las células responsables de la SG (E). Línea punteada: vías poco conocidas o de importancia secundaria.





#### 4.- FISIOPATOLOGIA DE LA SECRECIÓN DE GASTRINA.

Se ha observado que por término medio, los pacientes afectados por una enfermedad ulcerosa duodenal secretan más ácido que los sujetos normales tanto en el estado basal como después de la estimulación con estimulantes exógenos ó comida proteica. Todavía, no obstante, el posible papel de la gastrina en la hipersecreción asociada con úlcera duodenal es incierto.

Muchos estudios han comparado la concentración sérica basal de gastrina en pacientes afectados de úlcera duodenal y sujetos normales controles sin que encontraran diferencias estadísticamente significativas. La tendencia que existe hoy a correlacionar la máxima secreción de ácido y la gastrinemia basal, solo es convincente en sujetos que secretan menos de unos 10 mEqv/h, nivel que raramente se encuentra en la úlcera duodenal. En los pacientes y sujetos controles en los que la secreción máxima ácida está en el rango normal (10-25 mEqv/h) ó alto (más de 25 mEqv/h), se ha encontrado una escasa o nula correlación.

Se ha sugerido que en ayunas, la concentración normal de gastrina es inapropiada en pacientes con un aumento de la secreción ácida y que esto refleja un defecto de inhibición feed-back de la liberación de gastrina. No está claro, sin embargo, qué proporción de gastrina basal medida por radioinmunoensayo, está constituida por la forma biológicamente activa de la hormona. Ya que una importante fracción de gastrina en ayunas puede ser big big gastrina y ya que esta forma de gastrina puede no tener actividad biológica, las comparaciones pueden ser engañosas. En la úlcera duodenal puede estar elevado

el tipo de gastrina, G-17, en la circulación aunque la actividad de la gastrina total pueda no diferir del sujeto normal. Sobre este punto no existe publicada información alguna. Es difícil medir cuantitativamente las formas moleculares individuales de gastrina en muestras tomadas en ayunas con bajas concentraciones de gastrina sérica total, pero dichos estudios son necesarios para poder llegar a una conclusión acerca de un posible papel de la gastrina en la hipersecreción basal en la úlcera duodenal.

Una diferencia más consistente en la gastrinemia de sujetos con y sin úlcera duodenal, ha sido observado después de una estimulación con comida proteica. Algunos grupos han comunicado respuestas más altas y sostenidas de la gastrinemia a una comida, en los pacientes con úlcera que en sujetos controles. Esta observación, puede reflejar aumentos en la gastrina almacenada en elantro y en el duodeno de los enfermos con úlcera duodenal, pero la medida de la concentración mucosa de gastrina, por bioensayo ó radi bioensayo, no muestra tal aumento. Una explicación alternativa, podría ser que la liberación de gastrina a un pH intragástrico bajo es menos inhibida en los enfermos con úlcera duodenal. Si este defecto en la inhibición de la liberación de gastrina por ácido puede ser la causa única de esta tendencia a responder al estímulo alimenticio en la enfermedad con aumento de la gastrinemia, no es conocido. Enfermos con úlcera duodenal son más sensibles que los testigos a la estimulación con pentagastrina. Tampoco se conoce si esta respuesta es única para la gastrina o si también existe para otros estimulantes. La masa de células parietales se encuentra aumentada en la úlcera duodenal (COX, 1952)

78

y la única sustancia capaz de producir hiperplasia de la mucosa gástrica es la gastrina (JOHNSON, 1974) por lo tanto es posible que sea esta la responsable de aquella. Así, aunque hay muchas especulaciones, no existe una conexión firme entre gastrina e hipersecreción en la úlcera duodenal.

En la úlcera gástrica, existen tasas de secreción normales o bajas y la media de la gastrinemia está ligeramente elevada a dos veces su tasa normal aproximadamente (TRUDEAU y MCGUIGAN, 1970, GEDDE, 1974). Los niveles de gastrinemia en ayunas están relacionados de modo inverso con las tasas de secreción de ácido en las mismas condiciones, por lo que valores de gastrinemia prácticamente normales, se ven solamente en los enfermos con niveles de secreción ácida baja. No existe por lo tanto razón para postular que el aumento de la gastrinemia contribuya a la patogenia de la úlcera gástrica a través de un mecanismo de hipersecreción. En los casos en los que existe úlcera prepilórica o asociación de úlcera gástrica y duodenal, los niveles de secreción de ácido son más altos y los niveles de gastrinemia suelen ser normales.

La esofagitis péptica es producida por el reflujo del jugo gástrico en el esófago y se correlaciona con una disminución en la presión del esfínter esofágico inferior (JOHNSON y HARRIS, 1971). Se ha pensado que el mantenimiento de la presión es una acción fisiológica de la gastrina y que su disminución en la esofagitis péptica, se debe al déficit de esta hormona (LIPSCHUTZ y cols. 1973). La validez de estos conceptos se encuentra aún en estudio. No existe correlación entre gastrinemia en ayunas y presión en el esfínter esofágico inferior.

Los enfermos con esofagitis péptica y presión baja de reposo, no tienen niveles bajos de gastrinemia (FARRELLY cols.174).

En el hombre la vaguectomía produce un aumento moderado de la gastrinemia basal (McGUIGAN y TRUDEAU, 1972, JAFFE y cols.1974). El tipo de vaguectomía no parece alterar mucho el tipo de respuesta postoperatoria de la gastrina. Puede que la neutralización prolongada del contenido gástrico contribuya a la no inhibición de la liberación de gastrina y probablemente permitiendo la hiperplasia de las células G antrales (GANGULI, 1974). También es posible que el vago sea inhibidor de la liberación de gastrina y por tanto la vaguectomía ejerza la consecuencia lógica. La respuesta de la gastrina a la comida aumenta después de la vaguectomía (STERN y WALSH, 1973). Aparentemente, la pérdida de liberación vagal de gastrina está influenciada por otros factores. Inesperadamente se ha visto que la liberación de gastrina por hipoglucemia insulínica persiste después de la vaguectomía. Los niveles plasmáticos de adrenalina son los mismos durante la hipoglucemia que tras la infusión de adrenalina a las dosis necesarias para producir igual liberación de gastrina, lo que sugiere que este mecanismo es el de la liberación de gastrina durante la hipoglucemia inducida por insulina. No existe evidencia de que el aumento de la gastrinemia postvaguectomía provoque niveles altos de secreción ácida (BRANDSEORG, 1975).

La antrectomía produce ligero o moderado aumento de la gastrinemia basal en el hombre (McGUIGAN y TRUDEAU, 1972). Estos niveles son más bajos en el Billrht II que en el I y es posible que la disminución en las formas biológicamente activas,

sea más marcada que los cambios en la inmunorreactividad total de la gastrina, pero no se han efectuado análisis de los subtipos moleculares.

Un grupo, ha comunicado que la concentración basal y postprandial de gastrina era más alta cuando la anastomosis se asociaba a la vaguectomía que cuando no. El tipo de anastomosis gastrointestinal, parece influir la respuesta gástrica a los alimentos después de la anastomosis. Tasas estadísticamente significativas de aumento postprandial de gastrina, fueron obtenidas en enfermos con anastomosis y vaguectomía con gastroduodenostomía, pero no en lo que tenían gastroyeyunostomía. Una posible explicación para estos hallazgos, puede ser la alta concentración de gastrina en el duodeno proximal en el hombre.

Células G antrales y contenido antral de gastrina en diferentes estados patológicos. Los datos disponibles sobre los cambios cuantitativos y cualitativos de las células G antrales en diferentes estados patológicos que cursan con secreción gástrica anormal, son escasos y sujetos a controversia. Las contradicciones se deben bien a metodología insuficiente, estudios de pocos casos ó a la falta de controles apropiados.

La hiperplasia de las células G antrales en la anemia perniciosa está bien establecida. En este estado, la atrofia de la mucosa gástrica que conduce a la aclorhidria afecta solo al cuerpo y fundus del estómago dejando inalterado el antro. La falta de inhibición del ácido gástrico induce la li-

beración permanente de gastrina y la proliferación de células G. Ultraestructuralmente, las células G tienen pocos gránulos o los que tienen están vacíos, lo que confirma el ciclo secretorio de la célula G propuesto por FORSSMANN y ORCI (1969).

El hallazgo de células G en el hiperparatiroidismo y en la acromegalia que llevan en ocasiones a hipersecreción gástrica, no ha podido ser confirmado más recientemente por CREUTZFELDT y cols. (1974). Las principales diferencias entre los trabajos previos y este autor estriban en: 1) que las muestras de biopsia no fueron tomadas por succión sino múltiples biopsias realizadas durante la gastroscopia muy cerca del esfínter pilórico; 2) que efectúa un conteo exacto de las células G y 3) que investiga un mayor grupo de controles sanos.

Un aumento del número de células G en la mucosa antral de los pacientes con úlcera duodenal simple ha sido descrito; sin que, tampoco, haya sido confirmado por los recientes trabajos de CREUTZFELDT. El número de células G antrales en los casos de úlcera duodenal, ha sido comparado con dos grupos de controles sanos; uno sin administración de antiácidos y otro con ellos durante cuatro semanas. Los resultados obtenidos fueron de normalidad en los normales y una ligera elevación de la gastrina en los ulcerosos duodenales; sin embargo, esto no explica la enorme liberación de gastrina que presentan los enfermos con úlceras de dicha porción tras la ingesta. Si hay un aumento de la masa celular G en la úlcera duodenal, ello puede ser debido a una extensión o expansión del área antral o a una proliferación de las células G duodenales.

El análisis ultraestructural de las células G, contando el número de gránulos electrodensos o secretorios vacíos, reveló una diferencia significativa entre normales y ulcerosos duodenales lo que indica una mayor actividad funcional de las células G antrales en la úlcera duodenal.

Pocos son los datos que poseemos a cerca del contenido antral de gastrina en ciertos estados patológicos. Efectivamente, no se han encontrado elevaciones de los niveles de gastrina (estudiados por bioensayo) en la úlcera duodenal comparada con controles sanos. La presencia de niveles altos de gastrina en la mucosa antral de enfermos con anemia perniciosa (medidos por radioinmunoensayo) solo ha sido parcialmente sostenida por los estudios más recientes. CREUTZFELD y cols. (1971) que cuatro de diez enfermos estudiados presentaban aumento del contenido antral de gastrina, mientras que ocho tenían aumentado el número de células G, lo que puede ser explicado fácilmente por el bajo contenido en gránulos de la altamente activa célula G en la anemia perniciosa. Los primeros hallazgos de la elevación del contenido de gastrina en algunos enfermos con hiperparatiroidismo y acromegalia no han podido ser confirmados en investigaciones más extensas utilizando un mayor grupo control. Tres pacientes con úlcera duodenal mostraron niveles elevados; sin embargo, como grupo, el contenido en gastrina de la mucosa antral no era significativamente diferente del de los controles tratados durante cuatro semanas con antiácidos. Comparado con los controles no tratados, los controles tratados tienen un contenido de gastrina significativamente más alto. Recientemente POLAK y cols. (1972), describieron cuatro enfermos con úlcera duodenal y niveles de gastrina sérica extremadamente elevados sin que

tuvieran tumor endocrino, pero con importante hiperplasia de las células G antrales que invadía hasta las zonas más profundas de la mucosa. Después de la antrectomía, los niveles de gastrinemia se hicieron normales. Este síndrome se ha denominado síndrome de Zollinger-Ellison tipo I (ZE-I) que aunque ha sido puesto en tela de juicio por algunos ha sido observado por otros que lo aseguran como indiscutible (HERRERIAS y JIMENEZ, 1978). Posteriormente se ha publicado otro caso muy bien documentado por COWLEY y cols. Es posible que alguno de los casos de hiperplasia de las células G antrales en la úlcera duodenal y descritos por ENRICO SOLCIA y cols, pertenezcan a este mismo grupo, pero en estos últimos casos no se midieron los niveles de gastrina. Sea como fuere, lo cierto es que estos pacientes presentan niveles extremadamente elevados de gastrina a pesar de que existe una gran hipersecreción gástrica de ácido, es decir, una falta de respuesta de las células G antrales a la inhibición por ácido. Esto sugiere una autonomía de estas células G antrales hiperplásicas, lo que es característico de las células tumorales. Pensamos que es posible que dicha hiperplasia tenga en realidad un crecimiento de tipo tumoral. Por otra parte, se han descrito tumores productores de gastrina en el estómago si bien estos son muy raros.

#### CELULAS EXTRAGASTRICAS PRODUCTORAS DE GASTRINA.

DUODENO. En la primera porción del duodeno se ha detectado gastrina tanto por bio como por radioinmunoensayo, en cantidades del 10 al 33% de la concentración de gastrina existente en el antro. También se han encontrado células G en dicho lugar por diversos autores. Las células G duodenales son



más frecuentes en enfermos con úlcera duodenal, pero el contenido de gastrina, de la misma mucosa duodenal, es sin embargo, normal. La liberación de gastrina tras una comida proteica, a partir de fuentes duodenales, se ha demostrado en enfermos antrectomizados. Teóricamente las células G duodenales pueden actuar de modo diferente a las células G antrales; por otra parte, una liberación permanente de gastrina puede verse en un medio duodenal neutro o incluso alcalino. Los tumores endocrinos de duodeno productores de síndrome de Zollinger-Ellison, son más frecuentes que en el estómago.

PANCREAS. Solo dos de los cuatro tipos de células endocrinas diferentes en los islotes pancreáticos, tienen su producto absolutamente identificado; sin embargo, más recientemente se ha demostrado que el polipéptido pancreático (PP), es producido por unas células pancreáticas situadas por inmunofluorescencia indirecta entre las células acinares y solo excepcionalmente, en los islotes de Langerhans. Las células productoras de PP son exactamente iguales a las células D<sub>2</sub> de la clasificación de Wiesbaden. También se ha demostrado la existencia de células productoras de somatostatina en el páncreas, siendo muy posible que en el futuro sean descubiertas nuevas hormonas. Ahora, la cuestión está centrada en si los islotes pancreáticos normales producen o no gastrina y en caso afirmativo, si dicha producción tiene papel fisiológico en el sujeto normal. La mayoría piensa que la producción de gastrina pancreática carece de significación fisiológica, aunque no dejan de reconocer que con antisuero antigastrina se observa siempre algo de inmunofluorescencia positiva en algunas células pancreáticas de los islotes. Pese a todo, lo que se parecen

dichas células inmunorreactivas es más a un grupo de células D que a uno de células G. Ultraestructuralmente, las células G ya definidas anteriormente no se han visto jamás en los islotes pancreáticos del hombre o de los animales adultos. Por otra parte muchos autores, utilizando buenas técnicas, no han podido confirmar la presencia de células conteniendo gastrina en los islotes. Efectivamente, la gastrina no se ha demostrado de modo indiscutible en extractos pancreáticos por bioensayo, y con radioinmunoensayo, solo existen mínimas cantidades en extractos pancreáticos. También existe en contra del papel fisiológico de la gastrina pancreática, el hecho de que algunos pacientes en los que se ha realizado la intervención de Whipple (extirpación de antro y duodeno preservando dos tercio de páncreas) tienen respuesta a la insulina normal (con glucosa) pero sus niveles plasmáticos de gastrina son cero.

En suma, el origen celular de las mínimas cantidades de gastrina encontradas en algunos extractos pancreáticos, permanece como materia abierta a toda especulación, pero las células  $D_1$  o células de los islotes tipo IV o células endocrinas del sistema ductular, son las candidatas más firmes para detentar dicho origen.

GASTRINOMAS PANCREÁTICOS. Los hallazgos morfológicos en los gastrinomas pancreáticos comunicados hasta ahora, no soportan el concepto general de que se originan de las células D pancreáticas de los islotes. En efecto, las células D pancreáticas son Grimelius plata negativas y Davemport plata positivas. De ocho gastrinomas investigados por CREUTZFELD y cols. en 1974, todos eran Grimelius plata positivo y Davemport plata

negativos. Usando el método de anticuerpos marcados con peroxidasa, se pudo demostrar una reacción positiva a la gastrina en una proporción de células que prácticamente abarcó a los ocho gastrinomas después de la fijación en líquido de Bouin. Con igual técnica, ninguna célula de los islotes pancreáticos humanos reacciona positivamente. Estos hallazgos sugieren diferencias entre los islotes normales y las células de los gastrinomas. En cinco de los ocho casos se pudo extraer cantidad significativa de insulina del tumor. Ninguno de los tumores reaccionó con el antisuero al glucagón. Por lo que se refiere al aspecto ultraestructural de los gastrinomas, es contradictorio. La identidad de sus gránulos secretores, con los de las células A, D, células G antrales y más recientemente con las células D de los islotes (semejantes a las  $D_1$  gastrointestinales) ha sido comunicada; pero estas conclusiones se basan en un número pequeño de casos. En la serie mencionada de ocho gastrinomas, se encontraron dos tipos de células: 1) en tres casos células G típicas del antro (sus gránulos se impregnaban con plata mediante la técnica de Grimelius, lo que indicaba su diferencia con las células de los islotes); 2) en cuatro casos, células tumorales. La mayoría de los gránulos de las células tumorales eran electrodensos, redondos y pequeños con membranas muy finas o indemostrables; hallazgos similares a los que se descubren en las células  $D_1$  y en las tipo IV de los islotes. Así podemos discutir si este tipo de célula secretora de péptidos es un componente normal de los islotes pancreáticos humanos, o un tipo celular modificado o una célula precursora indiferenciada. Es más, células idénticas se han encontrado en once de treinta insulinomas (CREJTZFELD, 1973). Por todo ello y provisionalmente, se puede concluir que el aspecto ultraestruc-

-trica en todos los enfermos diagnosticados de úlcera duodenal, excepto como parte de una investigación ó si la técnica quirúrgica de elección se basa en los resultados de dichas pruebas. Estas resultan de gran utilidad al cirujano, al investigar los síntomas dispépticos después de la intervención tanto en el diagnóstico como en el planteamiento de la cirugía de revisión.

#### 5.- HIPOTESIS DE TRABAJO.

Con estas bases expuestas en la introducción, pensamos que era necesario correlacionar en nuestro medio, la gastrinemia con la secreción de ácido clorhídrico mediante las técnicas que se describen en el siguiente apartado.

## II MATERIAL Y METODOS.

## MATERIAL Y METODOS.

Para realizar este trabajo hemos seleccionado un total de 224 sujetos divididos en cuatro grupos: A,B,C y D.

A.- Corresponde al grupo de normales constituidos por 93 sujetos de los que 52 son varones y 41 hembras. La edad media de este grupo es de 37.40 años.

Fué condición "sine qua non" para la inclusión en este grupo, el que la radiología y la endoscopia, cuando se realizó, fuesen negativas además de que no existiera en dichos sujetos patología capaz de inducir alteraciones en los resultados.

B.- El grupo con úlcera duodenal, está constituido por 79 pacientes; 63 varones y 16 hembras con una edad media de 42.69 años.

C.- El grupo con úlcera gástrica, lo constituye 30 pacientes, 25 varones y 5 hembras, con una edad media de 50.80 años.

D.- Un grupo de operados constituido por 22 pacientes, a 11 de los cuales se les practicó piloroplastia más vagectomía como tratamiento de su úlcera péptica y al resto de esos 22 antrectomía más vagectomía por la misma razón.

El diagnóstico de úlcera duodenal o gástrica, se basó en una detenida historia y exploración clínicas seguida del examen radiológico y fibrogastoscópico para mejor conocer los

caracteres morfológicos (localización, penetración etc.) de las ulceraciones tanto gástricas como duodenales. Al mismo tiempo se practicó biopsia de las zonas procedentes en aquellos casos en los que la visión endoscópica planteó alguna duda sobre la benignidad o malignidad de la lesión. De esta forma, el material de úlceras pépticas de una u otra localización tuvo bases diagnósticas muy seguras para la correlación con los parámetros a estudiar (niveles de gastrina en sangre y cuantía de la secreción de ácido clorhídrico por el estómago en cada caso).

Como se ve por las tablas que distribuyen a los pacientes y normales en décadas dentro de cada sexo, hay una homogeneidad entre el material control y el patológico que da base a las correlaciones de gastrinemia y secreción clorhídrica.

#### MÉTODOS.

1.- Dosificación de la gastrina. Fué realizada mediante la técnica basada en el clásico sistema radioinmunológico descrito por YALOW y BERSON.

Se extrajo 6 c.c. de sangre dejándola coagular y conservando el suero a -20 grados centígrados. Para determinar la gastrina, se utilizó el método de absorción sobre fase sólida utilizándose en este caso, carbon activado. Este carbon dextrano, presenta una serie de intersticios en los que debido al peso molecular, la hormona libre se introduce sin que puedan hacerlo los complejos. Más tarde la centrifugación separa las dos

fracciones. Se empleó concretamente un kit suministrado por la casa C.I.S.-C.E.A. SORIN, el cual contiene: un vial con gastrina standard, un vial con iodo 125, un vial con antisuero antigastrina, un vial con carbon dextrano, un vial con suero equino y otro con solución buffer. Se realizó curva standard reconstituyendo el vial de gastrina standard liofilizada con agua destilada y se numeraron los tubos con las siguientes letras: T, que representa la actividad total; O, capacidad de unión máxima; C, es el tubo control que determina la capacidad de absorción del carbon sobre la gastrina marcada.  $Sf_1$  a  $Sf_6$ , concentraciones conocidas de gastrina realizadas por diluciones sucesivas del vial de gastrina standard.  $X_1$ , para los sueros problemas,  $X_{1c}$ , para los sueros problemas con objeto de conocer la absorción del carbon para la gastrina de cada tubo problema (un tubo control para cada problema),  $X_2$ ,  $X_{2c}$  etc.

Tras añadir el buffer para que se efectúe la reacción a pH constante, se añaden cantidades iguales de los standard y de los sueros problemas a sus respectivos tubos agregándosele posteriormente la gastrina marcada y el antisuero; tras un tiempo de incubación, se añade a la curva standard cantidades de suero equino que equilibre la tasa de proteínas con la de los tubos problemas. Ulteriormente, se efectúa una suspensión de carbon dextrano a baja temperatura y se centrifuga, realizándose el conteo del carbon depositado o del sobrenadante. El cálculo se efectúa a través de la curva de calibración que es el resultado de la representación sobre papel milimetrado; en abscisas se coloca la concentración de hormona y en ordenadas el porcentaje de actividad sobre el 100%, considerado como la capacidad de unión máxima (conteo del tubo O). Finalmente se representan porcentajes de los standards y se traza la curva standard.



Posteriormente, se leen sobre esta curva los porcentajes de los problemas dándonos la concentración de gastrina en picogramos por centímetro cúbico.

## 2.- Determinación de la secreción de ácido clorhídrico.

El método que utilizamos para efectuar la prueba de secreción ácida gástrica, consistió en una preparación del sujeto manteniéndole en ayunas de 12 horas antes de realizar la prueba. Se aconsejó la toma de abundantes líquidos durante el día anterior con objeto de asegurar el vaciamiento total del estómago de cualquier resto alimenticio, suprimiéndose la toma de cualquier fármaco que pudiera afectar la secreción ácida gástrica, 24 horas anteriores a la prueba (anticolinérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, sedantes etc.). Se evitó las influencias psíquicas, preparando previamente al enfermo con una información respecto a la mencionada prueba.

Para la extracción del contenido gástrico, se utilizó la sonda radioopaca de Levin y se introdujo con plena colaboración del sujeto bajo control radioscópico hasta situarla en la porción más baja del estómago. El sujeto fué colocado en decúbito lateral izquierdo y se comenzó posteriormente la extracción desechando el contenido gástrico de los 15 primeros minutos con el objeto de eliminar la secreción nocturna del paciente. No fueron incluidos en el presente estudio aquellos que presentaron restos alimenticios en el contenido gástrico o una excesiva cantidad de bilis en el mismo. Se cuidó que el paciente expulsara la saliva durante la prueba evitando su deglución.

La obtención de la secreción gástrica basal (BAO), se efectuó durante una hora extrayendo el contenido gástrico mediante

una jeringa de 50 cc. de forma manual, midiéndose el volumen total de la secreción en dicha hora y titulándose 1 cc. de la misma mediante el reactivo de Linossier y posterior neutralización con hidróxido sódico 0.1 N previa filtración del jugo gástrico obtenido.

Posteriormente se inyectó 6 pg./Kg. de peso de pentagastрина vía subcutánea y se comenzó la extracción en periodos de 15 minutos hasta un total de una hora, con filtración y posterior titulación de cada periodo, obteniéndose así la secreción ácida máxima (NAO). El método de titulación fué exactamente igual que el realizado para el BAO.

El PAO se obtuvo por la suma de los dos periodos consecutivos más altos de acidez multiplicado por dos y representa el pico de secreción ácida.

III RESULTADOS.

## RESULTADOS.

1.- GASTRINEMIA: En la fig VI-1, se expresan los valores medios de gastrinemia basal en el grupo de 93 sujetos normales distribuidos en tres grupos de edades comprendidas entre 10 y 29, 30 y 49 y 50 y 70 años respectivamente. Los valores obtenidos son:  $49.12 \pm 26.36$  pg./cc. para el grupo I (49 casos),  $62.26 \pm 27.49$  pg./cc. en el II (30 casos) y  $59.71 \pm 32.40$  pg/cc. en el grupo III (14 casos). El rango de cada uno de estos grupos fué de 15-129, 10-141 y 27-139 pg./cc. respectivamente. (p 0.05)

La fig. VI-2 representa los valores medios de gastrinemia basal segun sexo en los diferentes grupos de edad estudiados y la media total para varones y hembras se expresan en la fig. VI-3. Estos valores son de 56.84 pg./cc. en los varones y de 52.56 pg./cc. en las hembras.

La media total de gastrinemia basal en los 93 sujetos controles es de  $54.95 \pm 13.60$  pg./cc. (p 0.05) y que representa la normalidad en nuestro medio de gastrinemia basal.

A 30 sujetos del total de 93 controles, se realizó tambien gastrinemia a los treinta minutos despues de la estimulación con 6 pg./Kg. de peso, vía subcutánea, de pentagastrina obteniéndose una media de  $55.76 \pm 25.80$  pg./cc. Fig. VI-5

Estos valores normales fueron comparados con los obtenidos en pacientes con úlcera duodenal, encontrándose diferencias

significativas (Fgs. VI-6,7,8,9 y 10) (p 0.05) que muestran el nivel alto de gastrinemia basal y postestimulación con pentagastrina en los sujetos afectados de úlcera de dicha localización. La media total de gastrinemia basal en el grupo de 79 pacientes con úlcera duodenal fué de  $78.62 \pm 33.32$  pg./cc. El resultado postestimulación con pentagastrina en 42 sujetos del total de 79 ulcerosos duodenales fué de  $89.02 \pm 37.12$  pg/cc habiéndose efectuado la gastrinemia a los treinta minutos después de la inyección subcutánea de 6 pg./Kg. de peso de pentagastrina.

Las Fgs. VI-11,12,13,14 y 15, muestran los niveles de gastrinemia basal y postestimulación con pentagastrina en el grupo de 30 pacientes con úlcera gástrica, donde igualmente encontramos diferencias significativas comparados con el grupo control (p 0.05). El valor medio de gastrinemia basal en estos sujetos fué de  $97.90 \pm 43.21$  pg./cc. valor mucho más alto que el encontrado para los ulcerosos duodenales. Tras la estimulación con pentagastrina, los pacientes que presentaban úlcera gástrica tenían a los treinta minutos postestimulación una gastrinemia de  $98.57 \pm 45.87$  pg./cc.

En la fg. VI-16, se muestran los cambios de los niveles de gastrinemia basal en un grupo de 11 pacientes con úlcera péptica antes y después de piloroplastia más vagectomía sin que la diferencia que encontramos fuese realmente significativa. Los valores obtenidos fueron  $83.36$  pg./cc. y  $87.63$  pg./cc. respectivamente.

Por otro lado, en la fig. VI-17, se expresan los cambios en

la gastrinemia basal tambien en 11 pacientes con úlcera péptica, pero a los que se realizó antrectomía más vagectomía, antes y despues de dicha intervención. Aquí si encontramos diferencia significativa en el sentido de una notable disminución tras la intervención respecto a la que tenían antes del acto quirúrgico. Los valores fueron 83 pg./cc y 23.27 pg./cc. respectivamente.

La fig. 20 expresa los valores medios de gastrinemia basal en los diferentes grupos estudiados (grupo control, úlcera duodenal, úlcera gástrica y operados).

2.- SECRECION ACIDA GASTRICA: En la fig. VI-21, expresamos los valores medios de BAO, MAO y PAO segun sexo, en 50 sujetos controles (25 varones y 25 hembras) estimulados para la obtención del MAO y PAO con 6 pg./Kg. de peso, vía subcutánea, de pentagastrina. Estos valores fueron: BAO;  $1.89 \pm 0.885$  mEqv/h para los varones y  $1.56 \pm 0.450$  mEqv/h para las hembras. MAO;  $18.43 \pm 3.810$  mEqv/h en los varones y  $13.730 \pm 5.080$  mEqv/h para las hembras. PAO;  $24.910 \pm 6.870$  mEqv/h (varones) y  $18.08 \pm 5.200$  mEqv/h (hembras).

La media total de los 50 sujetos controles fué de BAO =  $1.72 \pm 0.690$  mEqv/h ; MAO =  $16.080 \pm 5.530$  mEqv/h y PAO =  $21.49 \pm 7.150$  mEqv/h

En 42 sujetos varones y en 16 hembras se realizó estudio de la secreción acida gástrica (figs. VI-22 y 23). Estos 58 pacientes presentaban úlcera duodenal y fueron comparados con el grupo control. En este grupo de úlcera duodenal, el BAO, MAO

y PAO fué: BAO =  $4.35 \pm 3.89$  mEqv/h, MAO =  $27.14 \pm 11.93$  mEq/h y PAO =  $34.47 \pm 14.75$  mEqv/h (en los varones). En las hembras, el BAO =  $4.25 \pm 2.54$  mEqv/h, MAO =  $18.93 \pm 5.62$  mEqv/h y PAO =  $26.97 \pm 7.09$  mEqv/h.

El valor medio total del grupo de úlcera duodenal fué: BAO =  $4.30 \pm 3.59$  mEqv/h, MAO =  $23.03 \pm 14.61$  mEqv/h y PAO =  $30.72 \pm 16.99$  mEqv/h.

La diferencia significativa entre este grupo y el control es clara (p 0.05)

La fig. VI-24 y 25 muestran los valores medios de BAO, MAO y PAO de 30 pacientes con úlcera gástrica (20 varones y 10 hembras) que también fueron estimulados con pentagastrina para el estudio de su acidez gástrica. En el grupo de varones (fig. VI-24) los resultados fueron: BAO =  $1.53 \pm 0.96$  mEqv/h, MAO =  $21.18 \pm 9.09$  mEqv/h y PAO =  $26.34 \pm 9.51$  mEqv/h. En el grupo de las hembras, el BAO =  $2.59 \pm 2.30$  mEqv/h, MAO =  $14.38 \pm 5.23$  mEqv/h y PAO =  $20.69 \pm 5.24$  mEqv/h, siendo sorprendente el BAO de nuestras hembras en esta enfermedad y que es posible atribuirlo a una mayor sensibilidad de las mismas al efectuar la prueba del grupo con úlcera gástrica.

Los valores medios totales del grupo con úlcera gástrica son: BAO =  $2.06 \pm 1.18$  mEqv/h, MAO =  $18.03 \pm 9.82$  mEqv/h y PAO =  $23.51 \pm 9.79$  mEqv/h. Comparados con el grupo control, podemos decir que la diferencia no es significativa (p 0.05).

Finalmente en las figs. VI-26 y 27, hemos querido establecer correlaciones entre las cifras de gastrinemia y PAO tanto

entre el grupo de úlcera duodenal como en el de úlcera gástrica y los controles. Así en los varones observamos que la gastrinemia basal era de 56.84 pg./cc. y el PAO de 24.91 mEqv/h. En la úlcera gástrica, la gastrinemia basal es de 98.36 pg./cc y el PAO 26.34 mEqv/h y en la úlcera duodenal gastrinemia basal de 80.11 pg./cc. y PAO de 34.47 mEq/h. Se observa una reacción inversa entre la gastrinemia y la acidez gástrica.

En el grupo de hembras (fig. VI-27) la gastrinemia basal en los controles fué de 52.56 pg./cc. con PAO de 18.08 mEqv/h, en la úlcera gástrica la gastrinemia basal fué de 95.60 pg./cc. con PAO de 20.69 mEqv/h y en la duodenal, gastrinemia basal de 72.75 pg./cc. y PAO de 26.97 mEqv/h.

Entre el grupo control y el de úlcera duodenal así como entre los controles y los pacientes con úlcera gástrica, encontramos diferencias significativas. Separados por grupos de edades, solo el grupo I no mostró diferencia significativa entre los controles y los ulcerosos gástricos y en el grupo III tampoco la hubo entre los normales y los ulcerosos duodenales. En el resto de los grupos si existe diferencias significativas.

En todos los casos encontramos diferencias significativas entre la gastrinemia basal y la postestimulación entre los distintos grupos (controles, úlcera duodenal, úlcera gástrica) (p 0.05)

También existen diferencias significativas entre el BAO, MAO y PAO de los normales y ulcerosos duodenales (p 0.05). No existiendo significancia entre el BAO del grupo control y el del grupo con úlcera gástrica, pero sí en cuanto al MAO y PAO.



FIGURA VI-1

MEDIA DE VALORES NORMALES DE GASTRINIA SERICA BAJO EN LOS  
DIFERENTES GRUPOS DE EDAD ESTUDIADOS

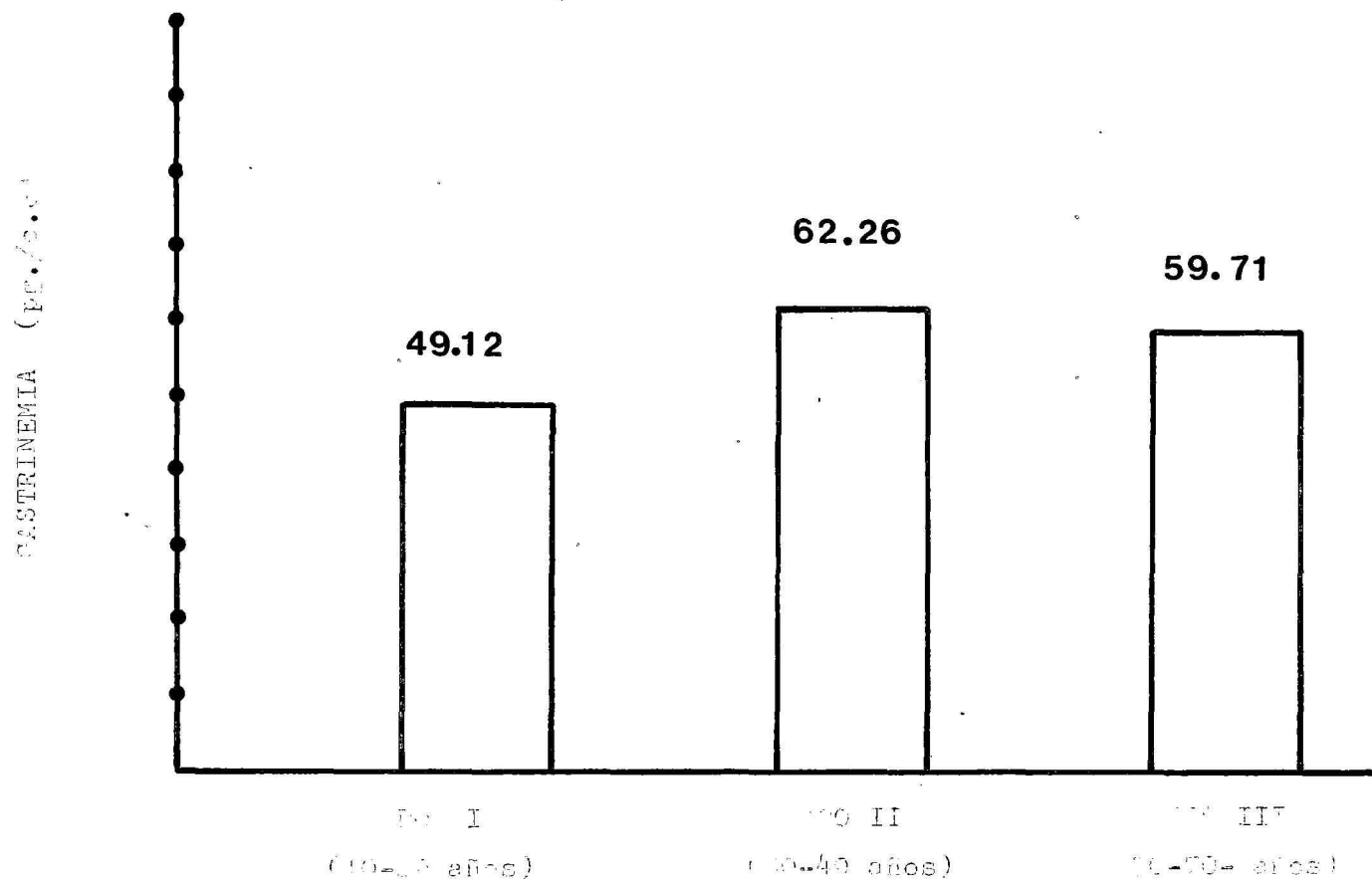


FIGURA VI-2

MEDIA DE VALORES NORMALES DE GASTRINA SERICA PARA  
SEGUN SEXO, EN LOS DIFERENTES GRUPOS ESTUDIADOS.

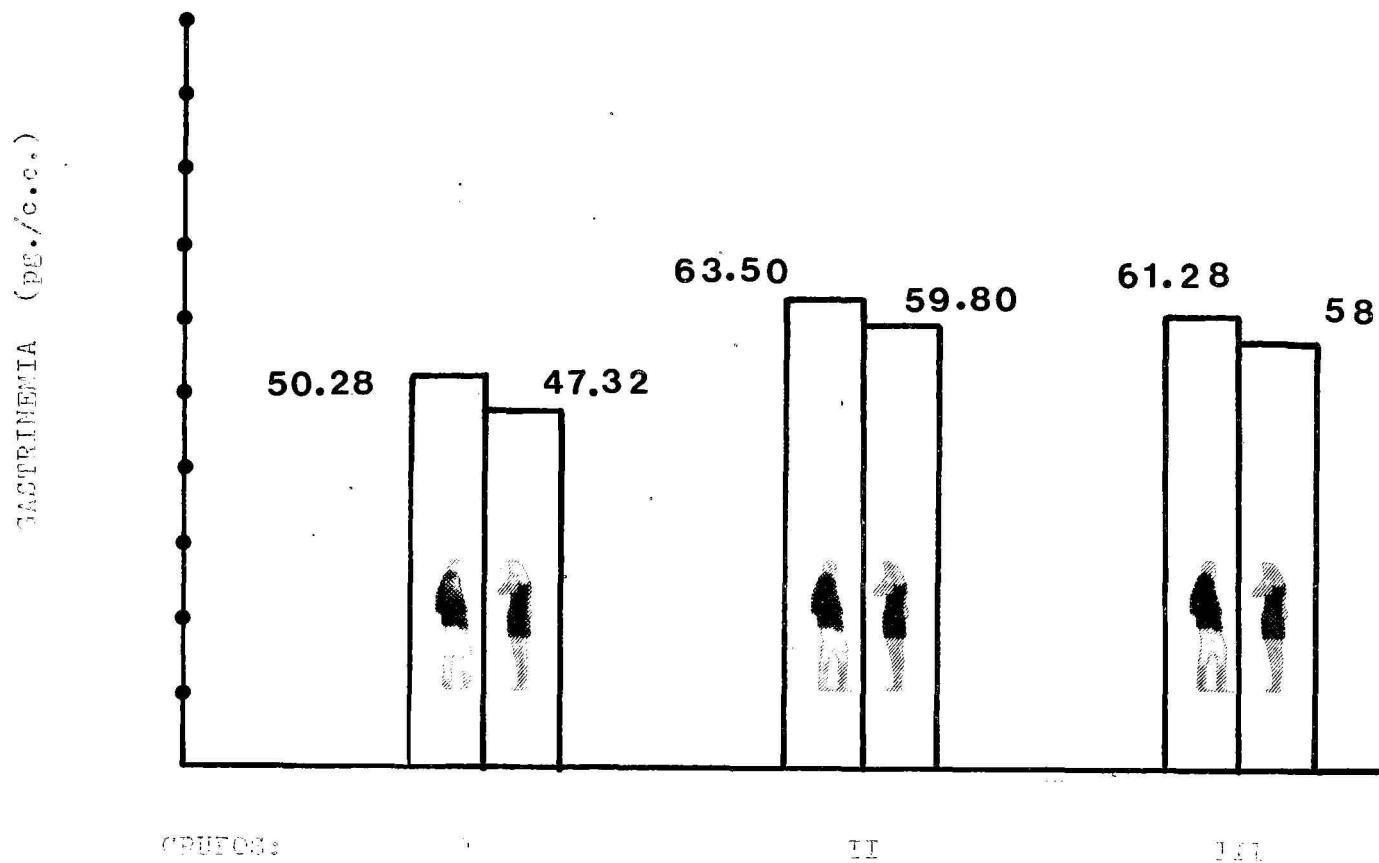


FIGURA VI-3

VALORES DE CASTRINEMIA PASAL MEDIOS, SEGUN SEXO,  
EN LOS MEDIOS NORMALES.

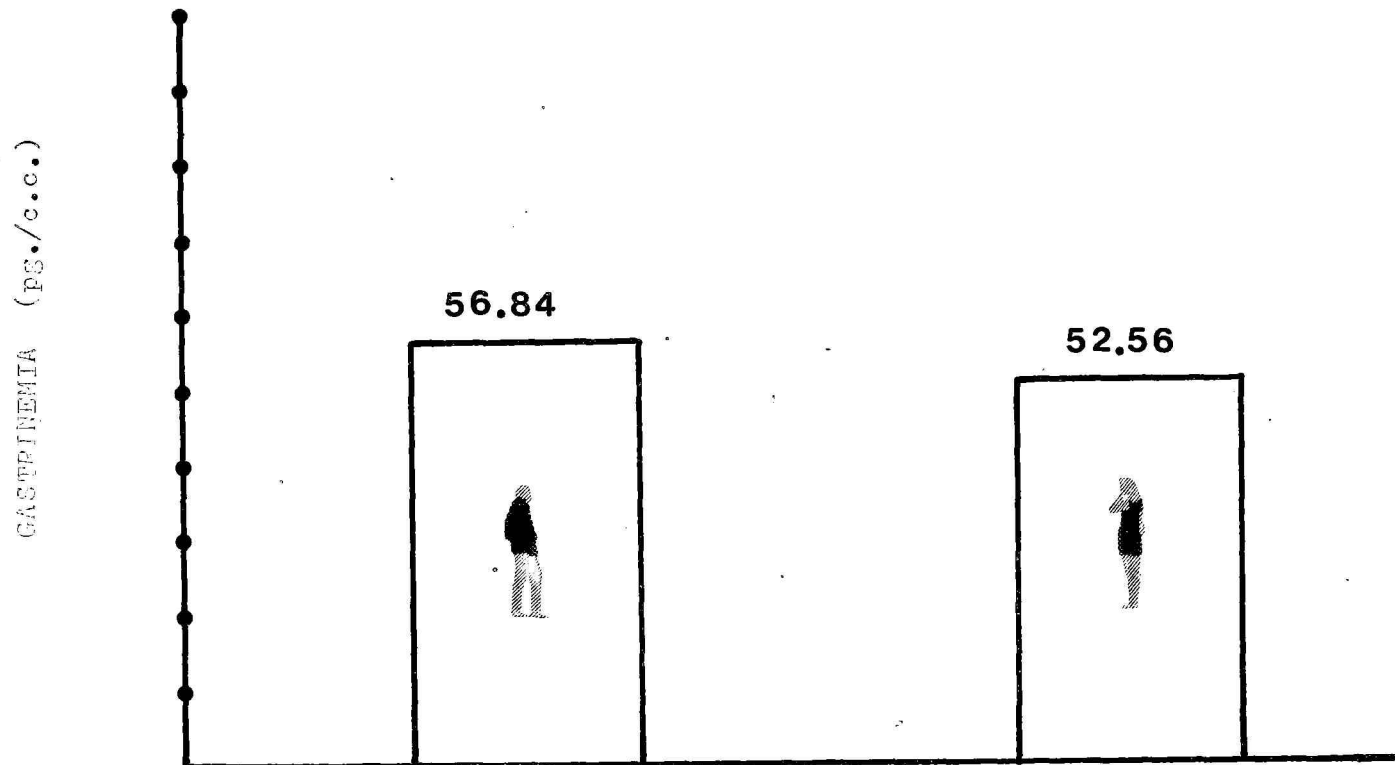
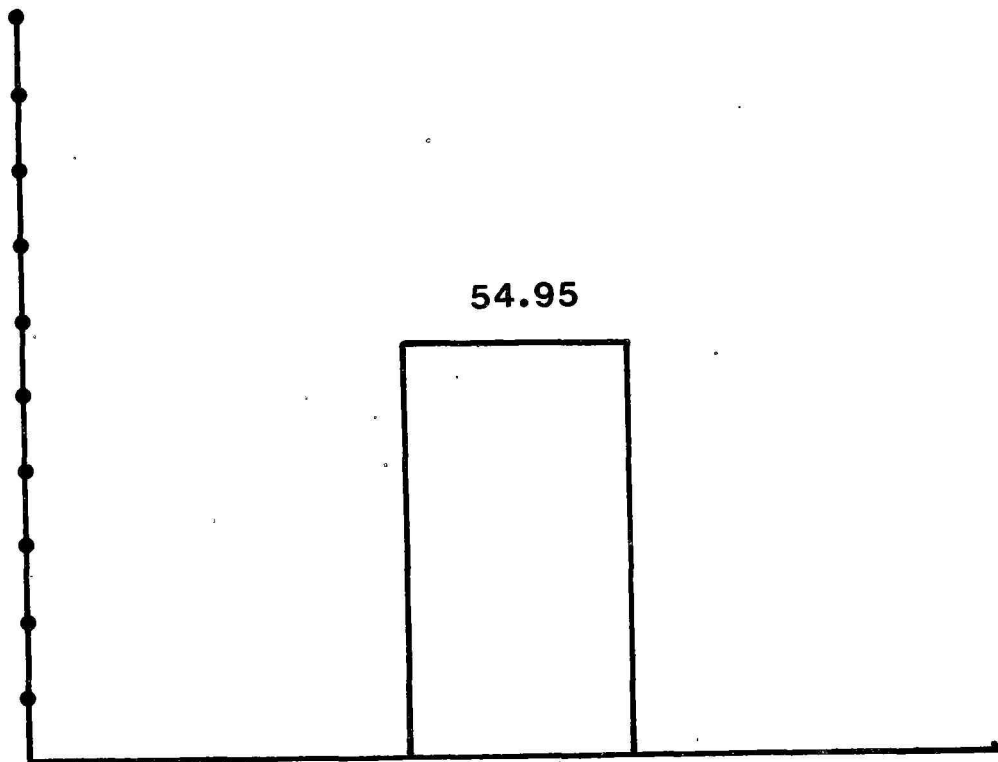


FIGURA VI-1

VALOR MEDIO NORMAL DE GASTRIN (p.c. BASAL DEL  
TOTAL DE SUJETOS CONTROL ESTUDIADOS

GASTRINA (p.c./c.c.)



ASTHMA (pg./cc.)

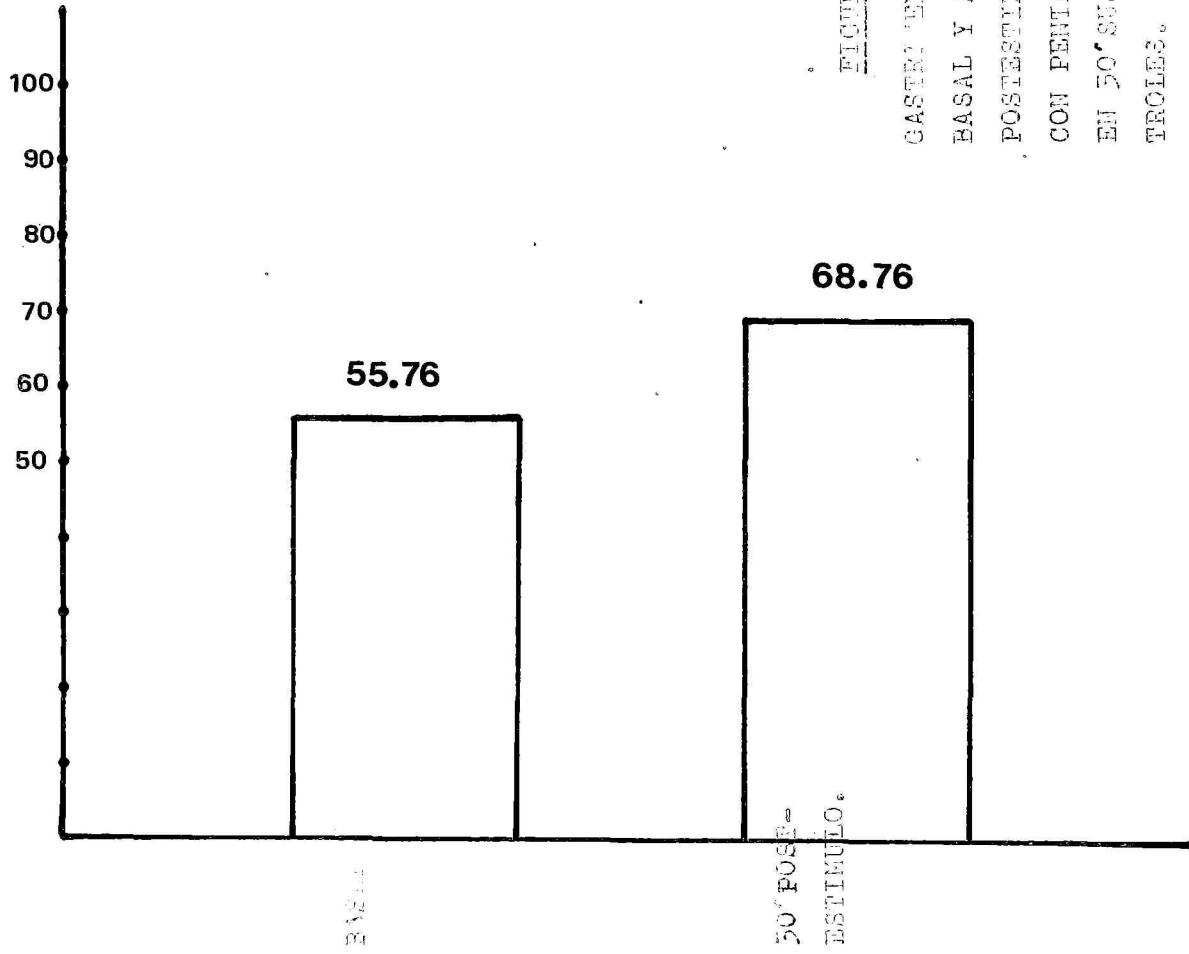


FIGURA No. 5

CASOS DE ASMA MEDIA  
BASAL Y A LOS 50'  
POSTESTIMULACION  
CON PENTAGLUCINA  
EN 50 SUJETOS COL-  
TRECOS.

FIGURA VI-6

MEDIA DE VALORES DE GASTRINA SERICA BASAL DE LOS PACIENTES  
CON ULCERA DUODENAL EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD ESTU-  
DIADOS

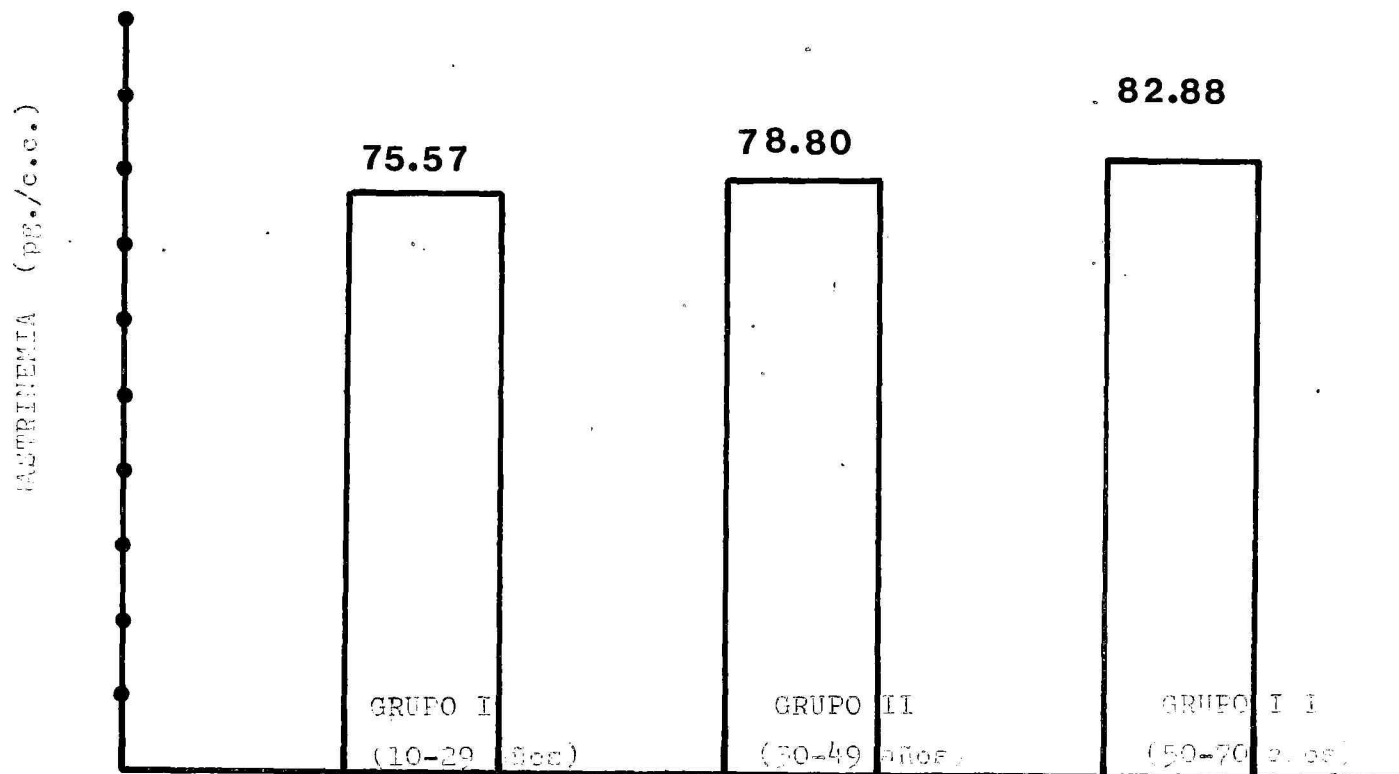


FIGURA VI-7

MEDIA DE VALORES DE CASTRINA SERICA EN LOS PACIENTES CON  
ULCERA DUODENAL, SEGUN SEXO, EN LOS DIFERENTES GRUPOS  
ESTUDIADOS

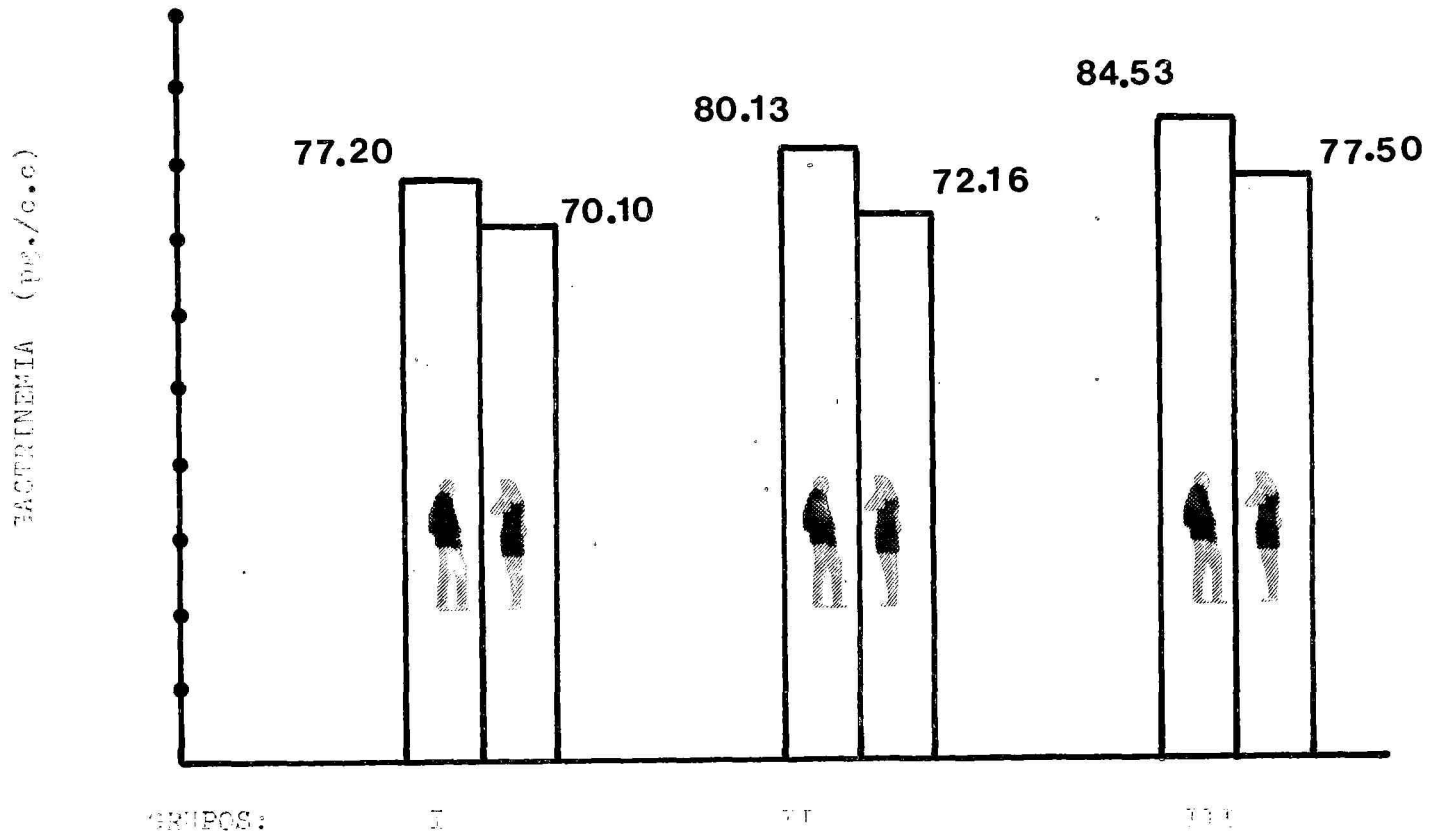


FIGURE 1-3

VALORES MÍDIOS DE GASTRIN EN LA ÚLCERA GÁSTRICA BASAL, SEGUNDO SEMESTRE, 1954

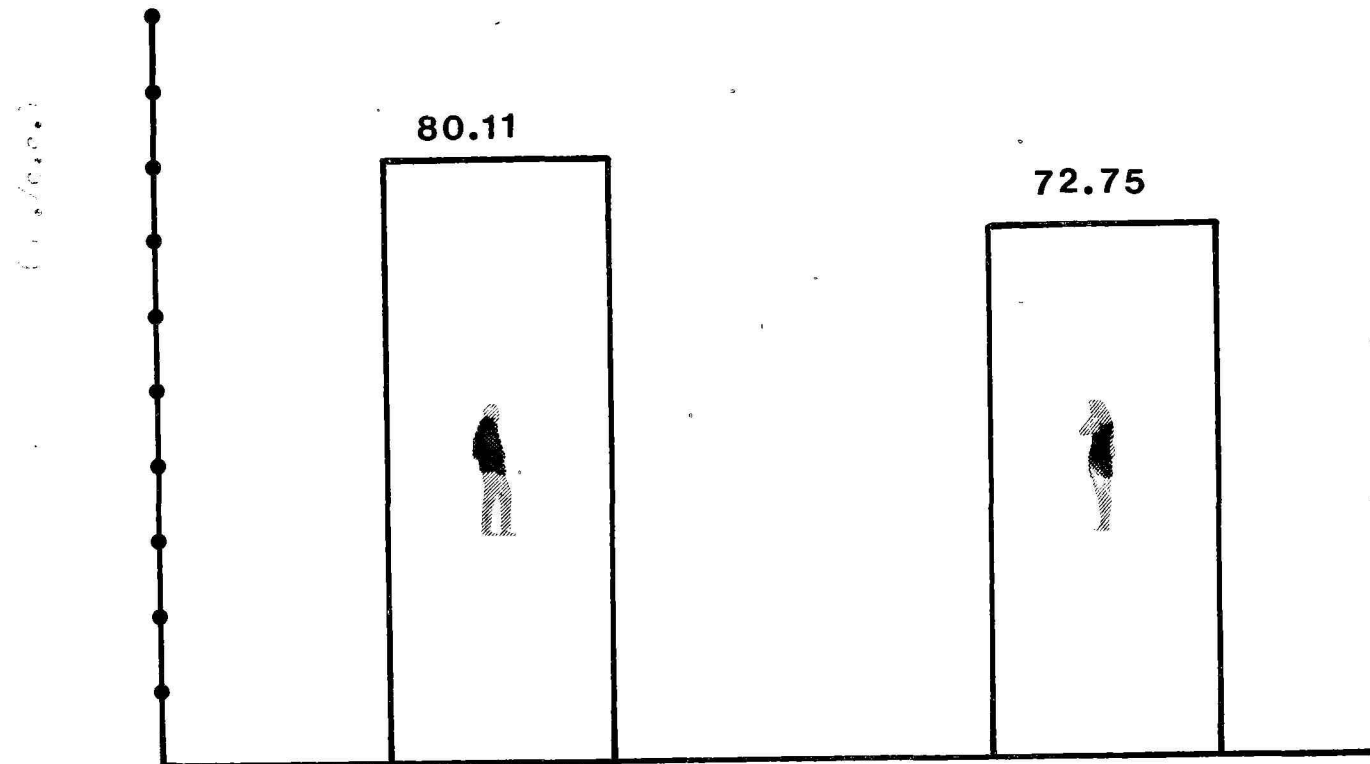




FIGURA VI-9

VALOR MEDIO DE BILIRUBINA SERICA BASAL DE LOS  
PACIENTES CON LESION DUODENAL ESTUDIALES

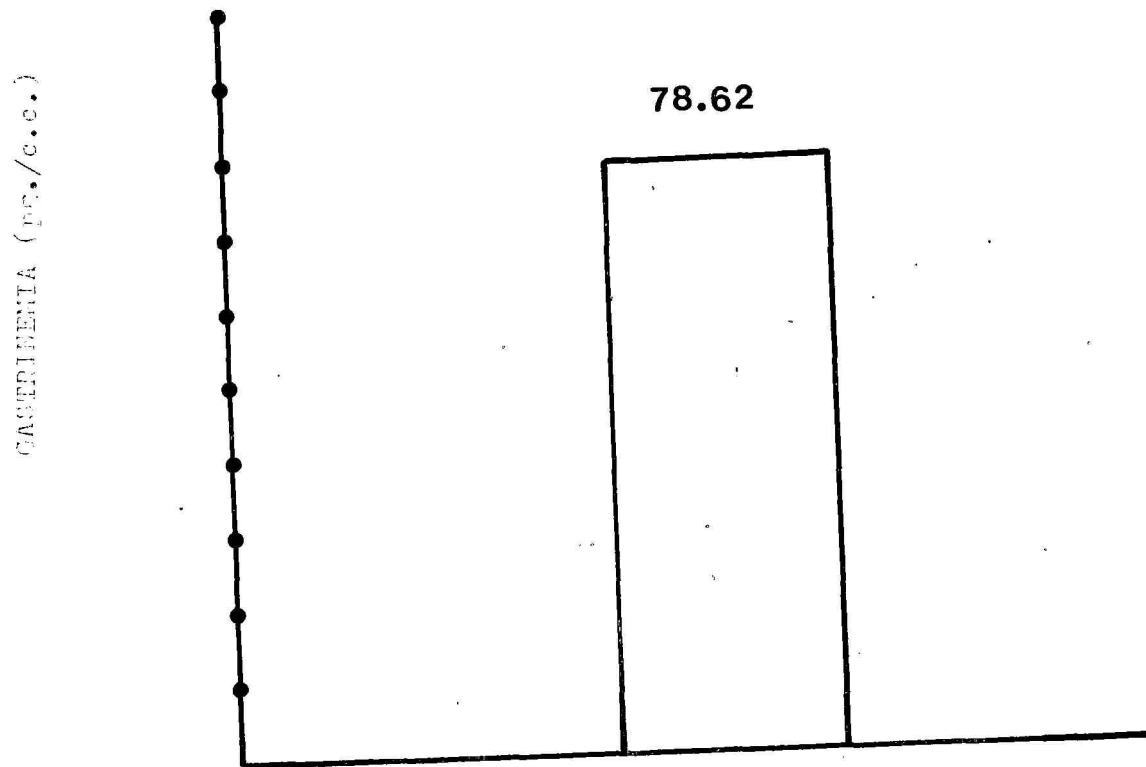


FIGURA 10

MODIFICACION DE LA GAMMA CERICA BASAL Y 30 MINUTOS POST-ESTIMULACION CON PENICILINA EN 12 PACIENTES CON ULCERA DUODENAL

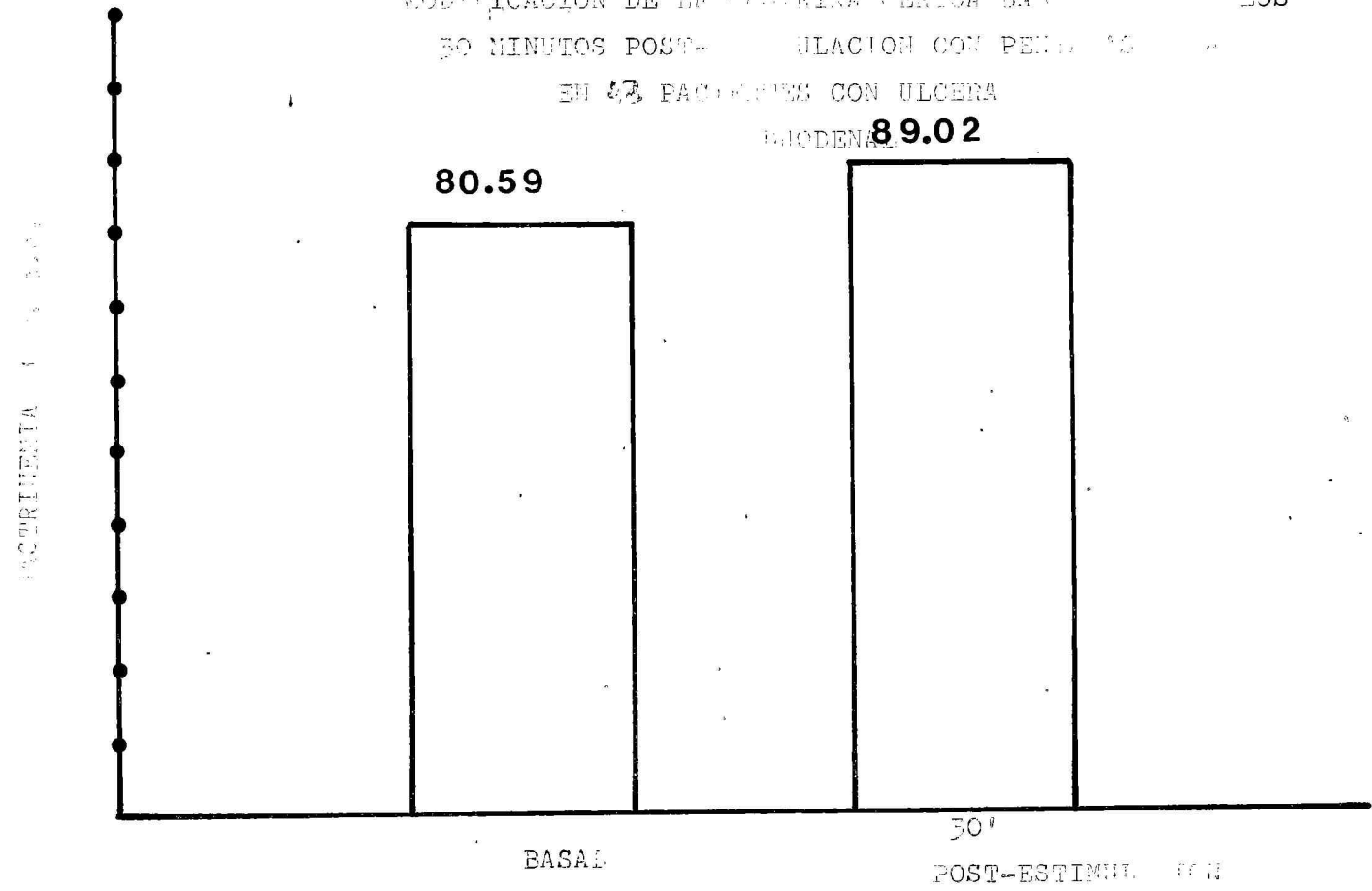


FIGURA VI-11

MEDIA DE VALORES DE GASTRINA SERICA BASAL DE LOS PACIENTES CON  
ULCERA GASTRICA EN LOS DIFERENTES GRUPOS DE EDAD ESTUDIADOS

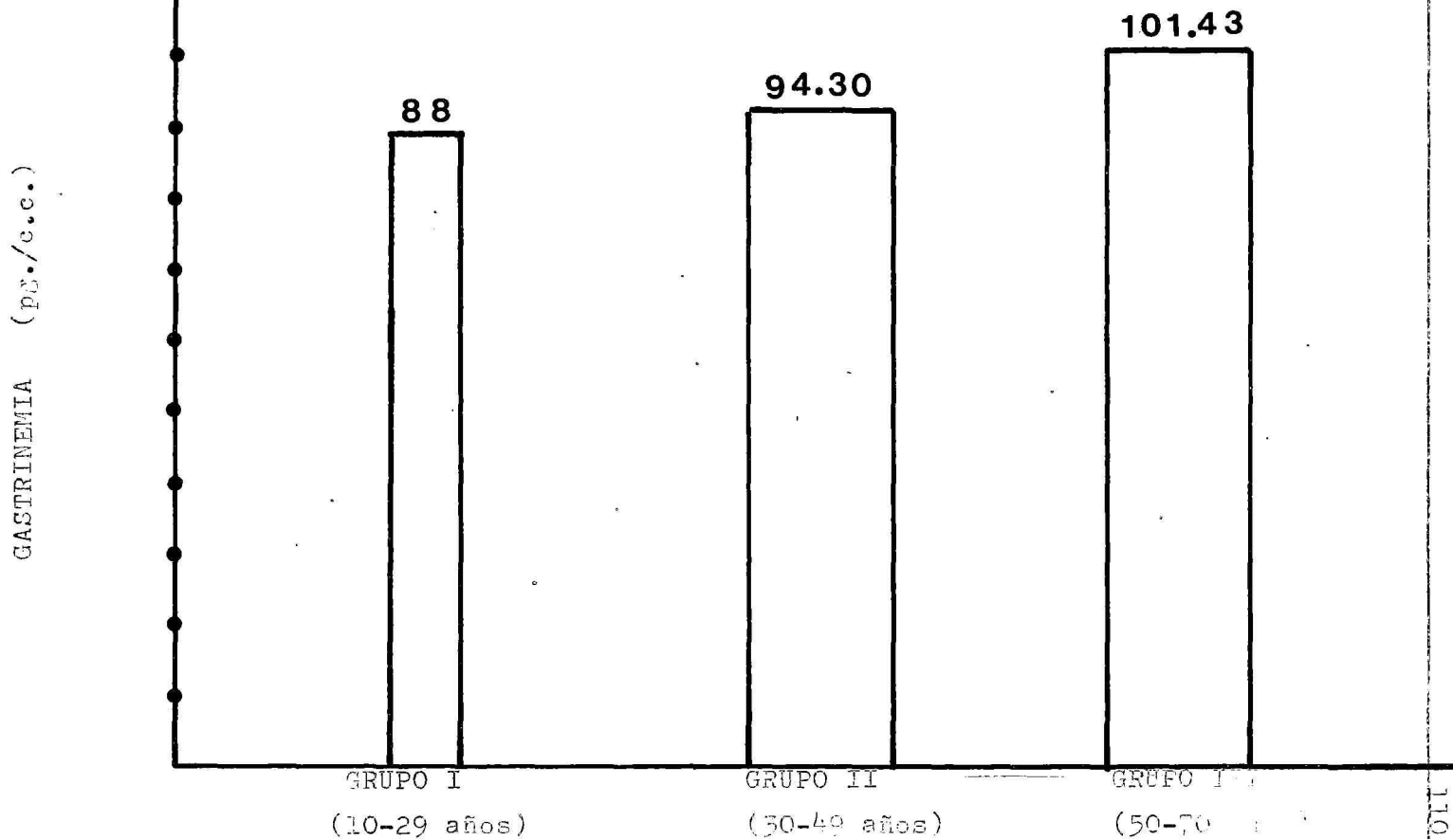


FIGURA VI-12

VALORES MEDIOS DE GASTRINA SERICA EN SALUD EN LOS PACIENTES DE  
ULCERA GASTRICA, SEGUN SEXO EN LOS DIFERENTES GRUPOS  
ESTUDIADOS.

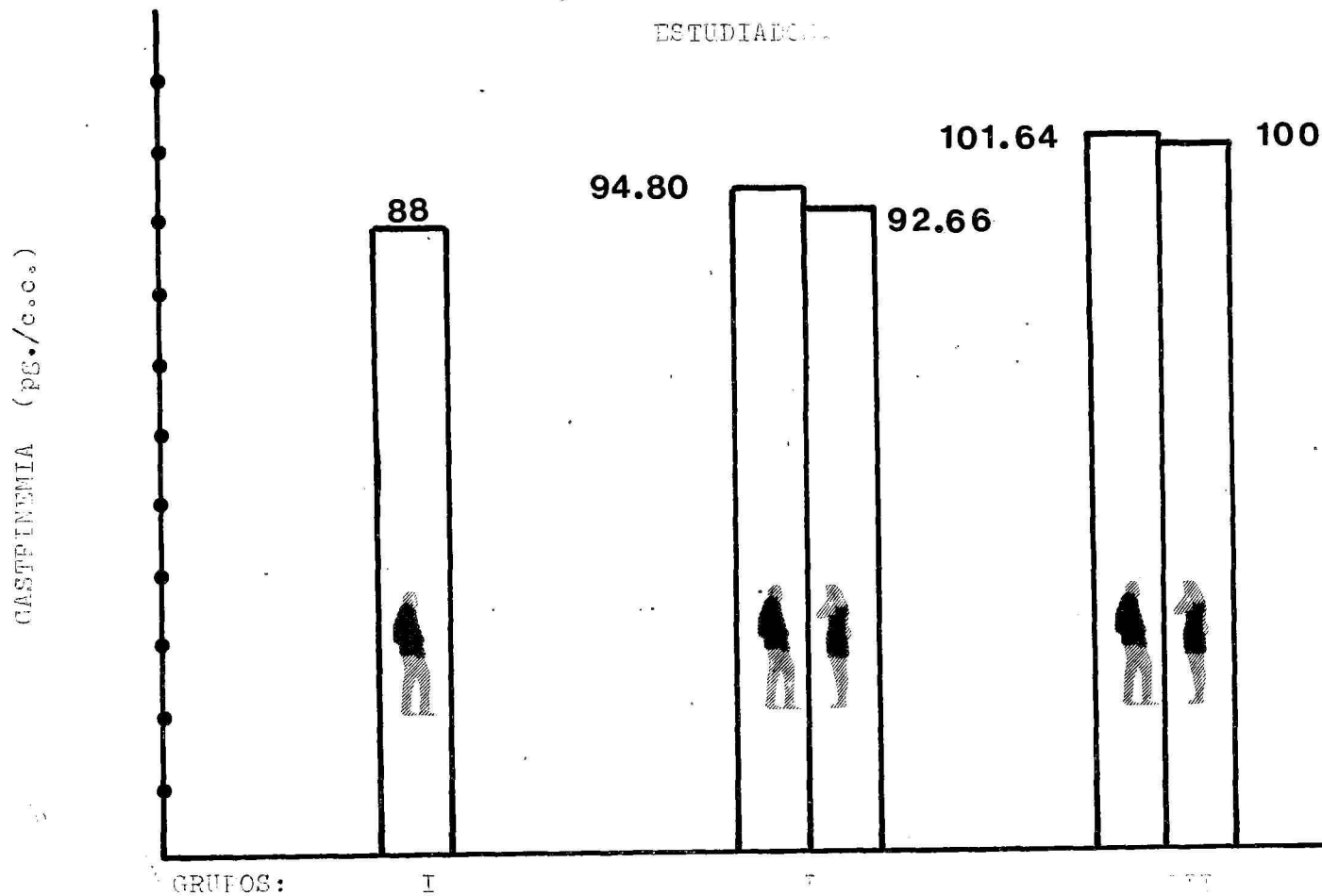


FIGURA VI-13

VALORES DE GASTRINA SERICA BASAL MEDIAS, SEGUN SEXO, EN LA  
ULCERA GASTRICA

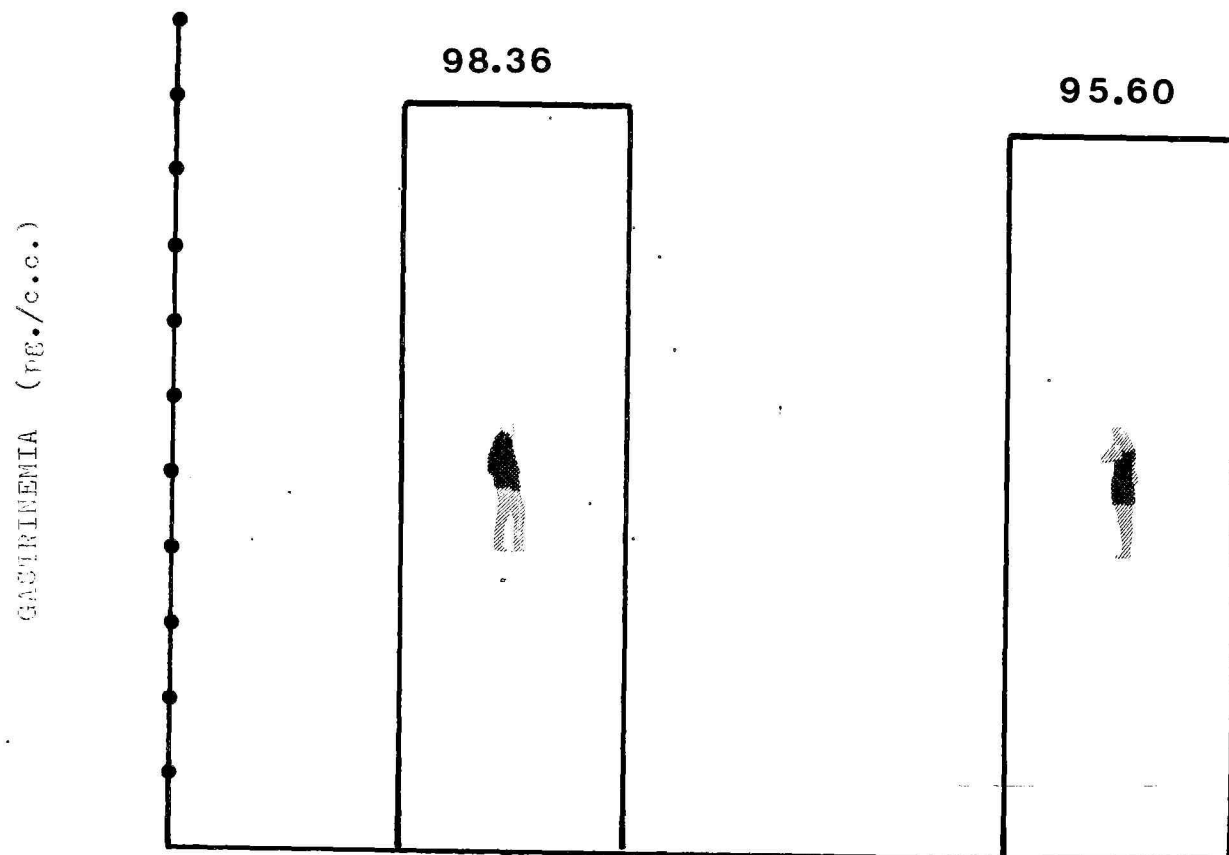


FIGURA VI-14

VALOR MEDIO DE GASTRINEMIA PASAL DE LOS PACIENTES CON  
ULCERA GASTRICA ESTUDIALES

97.98

GASTRINEMIA (ps./c.c.)

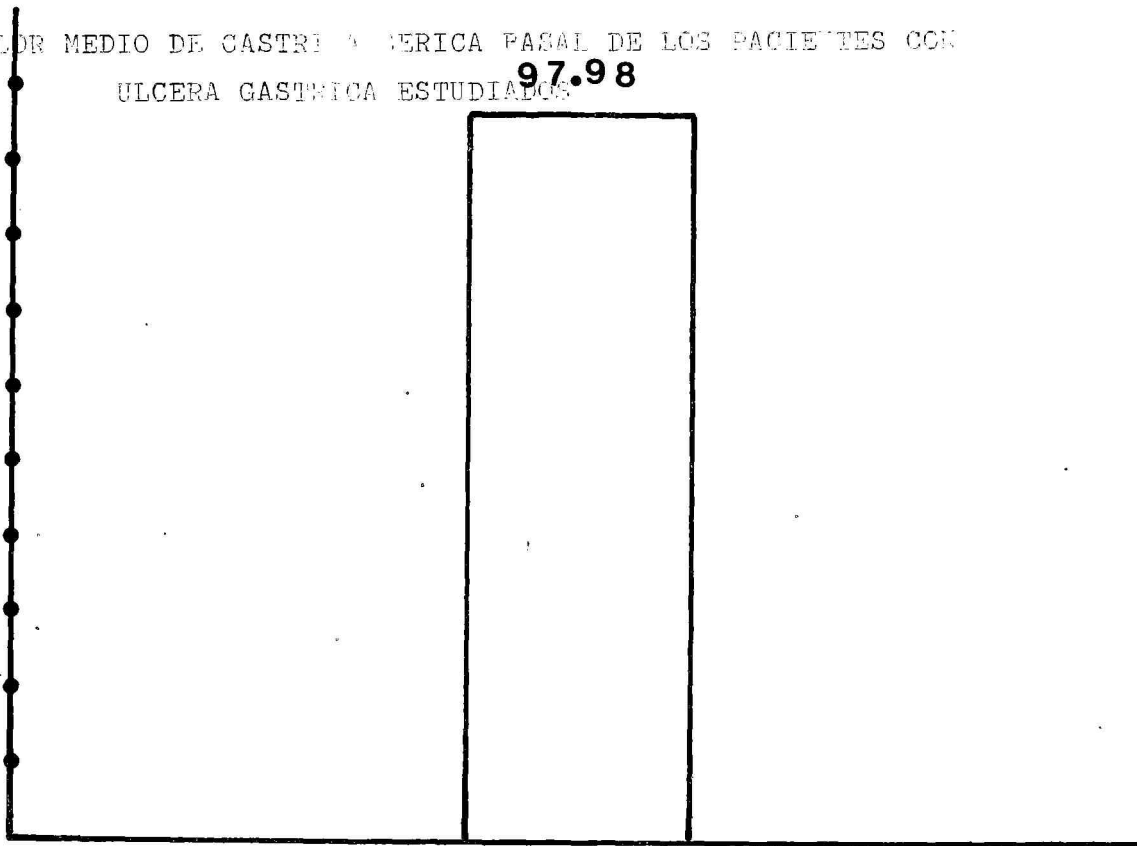
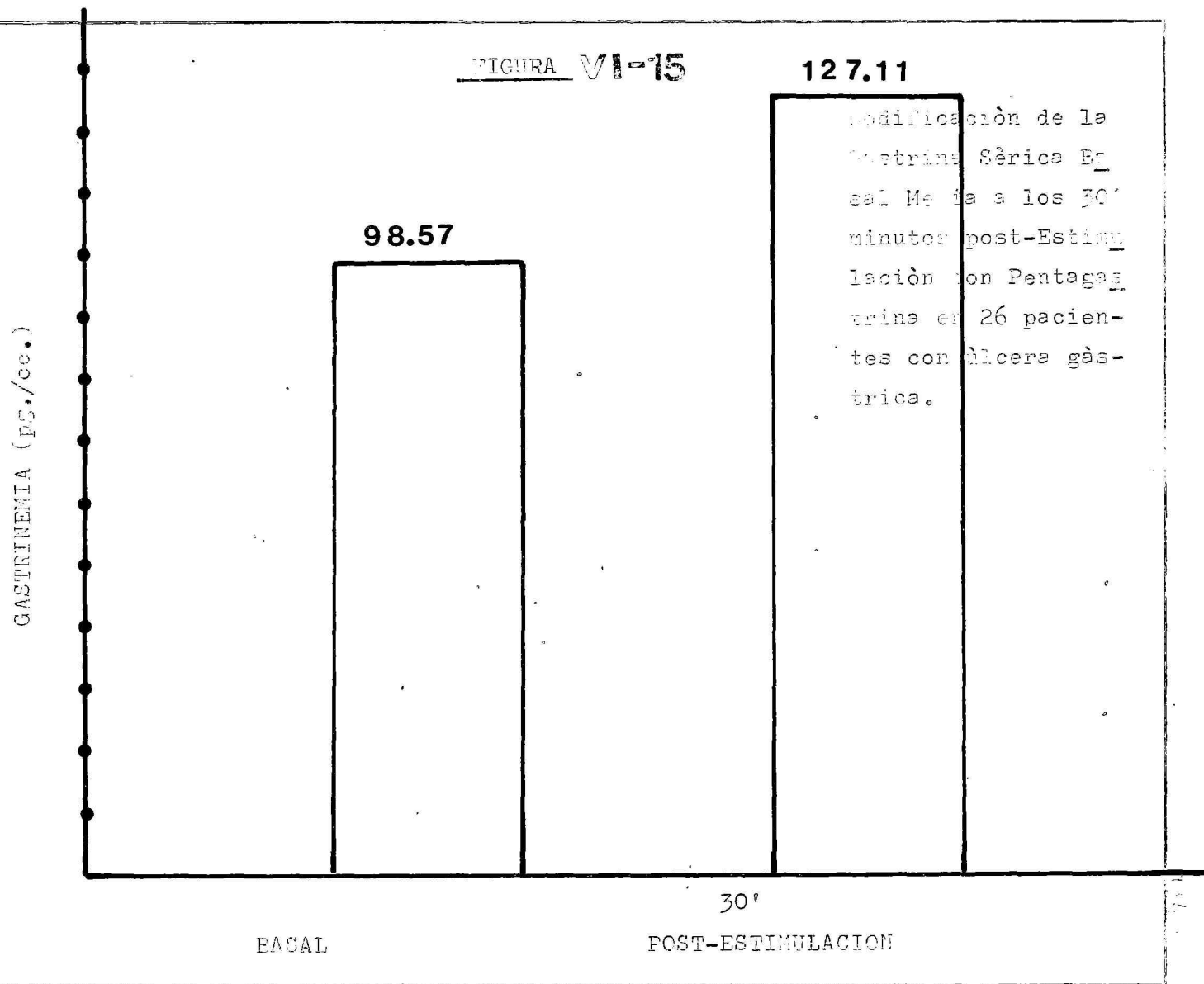


FIGURA VI-15



127.11

modificación de la  
Gastrina Sérica B  
sal Media a los 30'  
minutos post-Estimu  
lación con Pentaga  
rina en 26 pacien  
tes con úlcera gástrica.

BASAL

30'  
POST-ESTIMULACION

FIGURA VI-16

CAMBIOS EN LOS NIVELES DE GASTRINA SERICA BASAL EN 13  
PACIENTES CON ULCERA PEPTICA ANTES Y DESPUES DE VA-  
COTOMIA MAS PROTOPLASTIA

GASTRINEMIA (pg./c.c.)

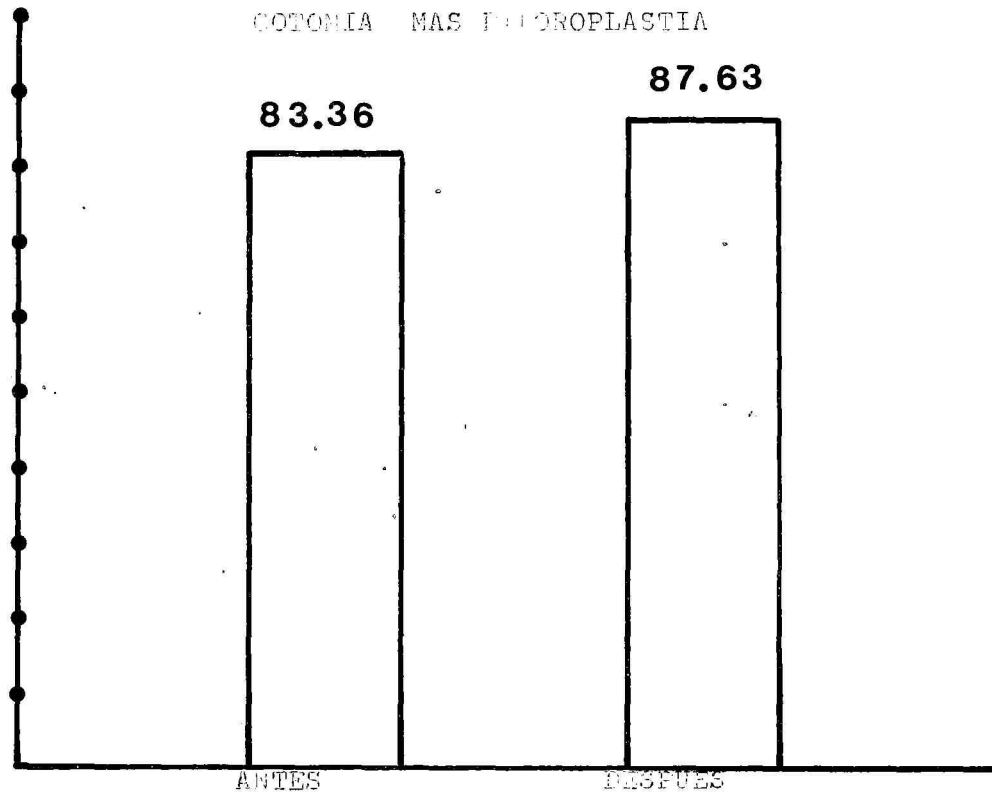




FIGURA VI-17

CAMBIOS EN LOS NIVELES DE GASTRINA SERICA BASAL EN 11 PACIENTES CON ULCERA PÉPTICA ANTES Y DESPUES DE ANTERECTOMIA MAS VAGOTOMIA

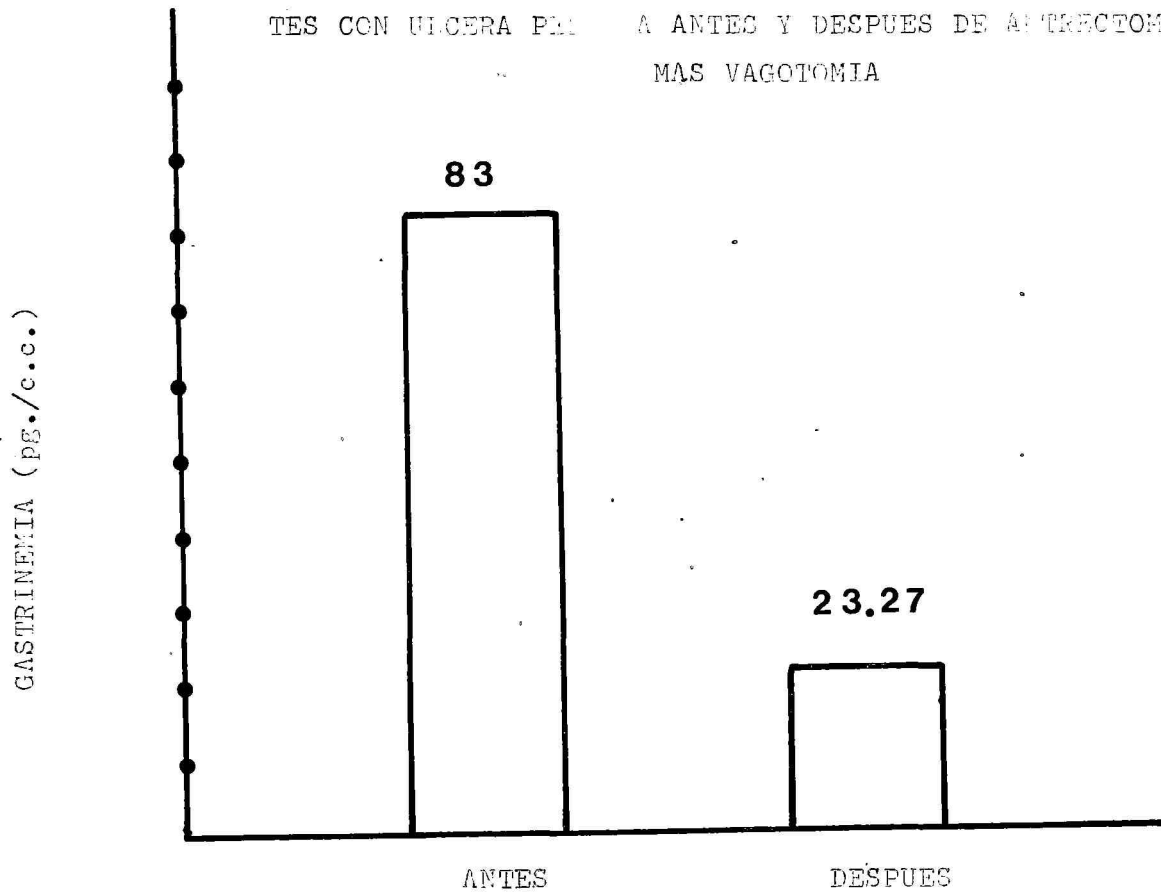
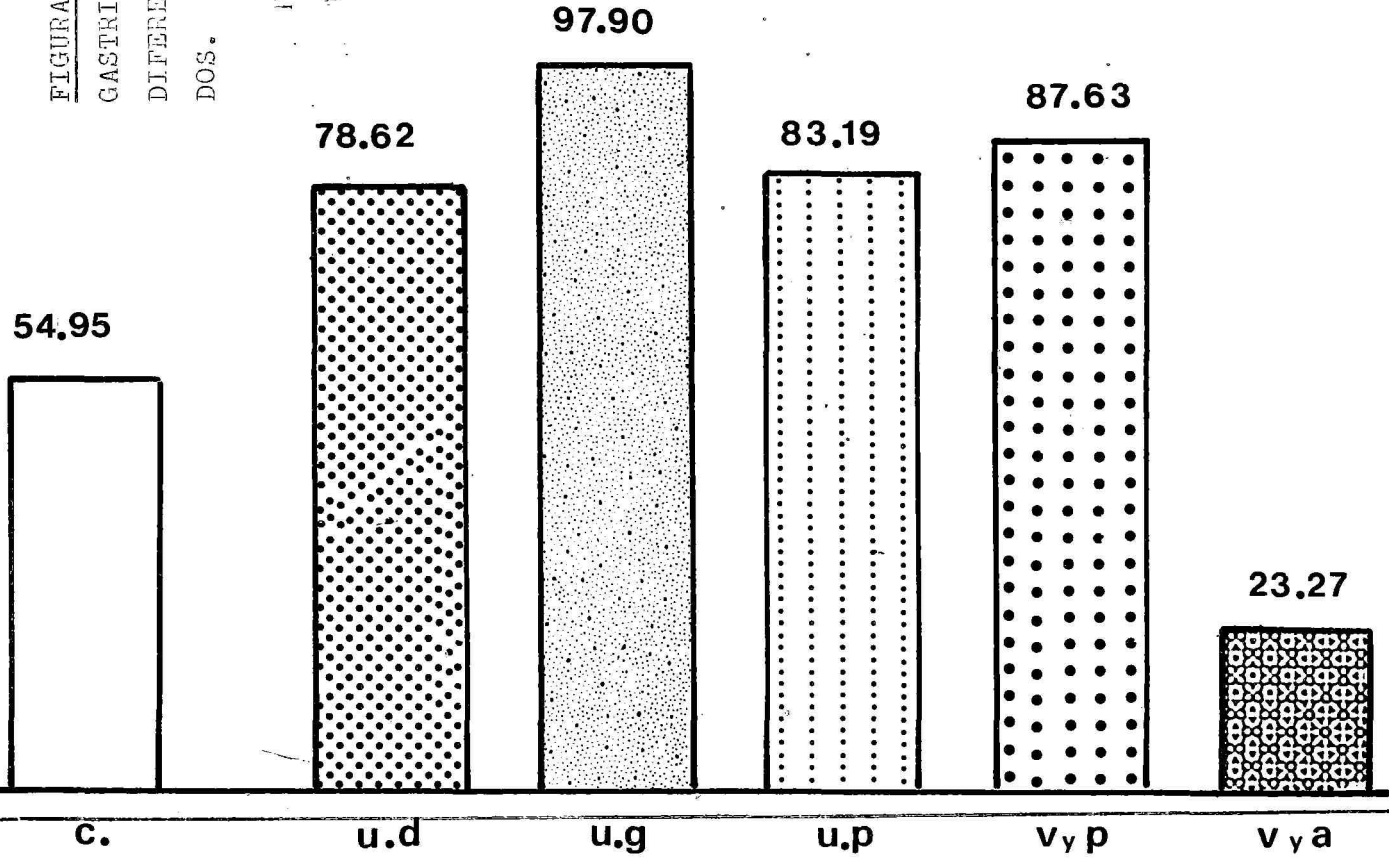


FIGURA VI-20

GASTRINEMIA BASAL EN LOS  
DIFERENTES GRUPOS ESTUDIA-  
DOS. U.G... U.P... V.P...



## FIGURA VI-21

VALORES MEDIOS DE BAO, MAC, PAO SEGUN SEXO EN 25 VARONES y 25  
HEMBRAS NORMALES ESTIMULADOS CON PENTAGASTRINA.

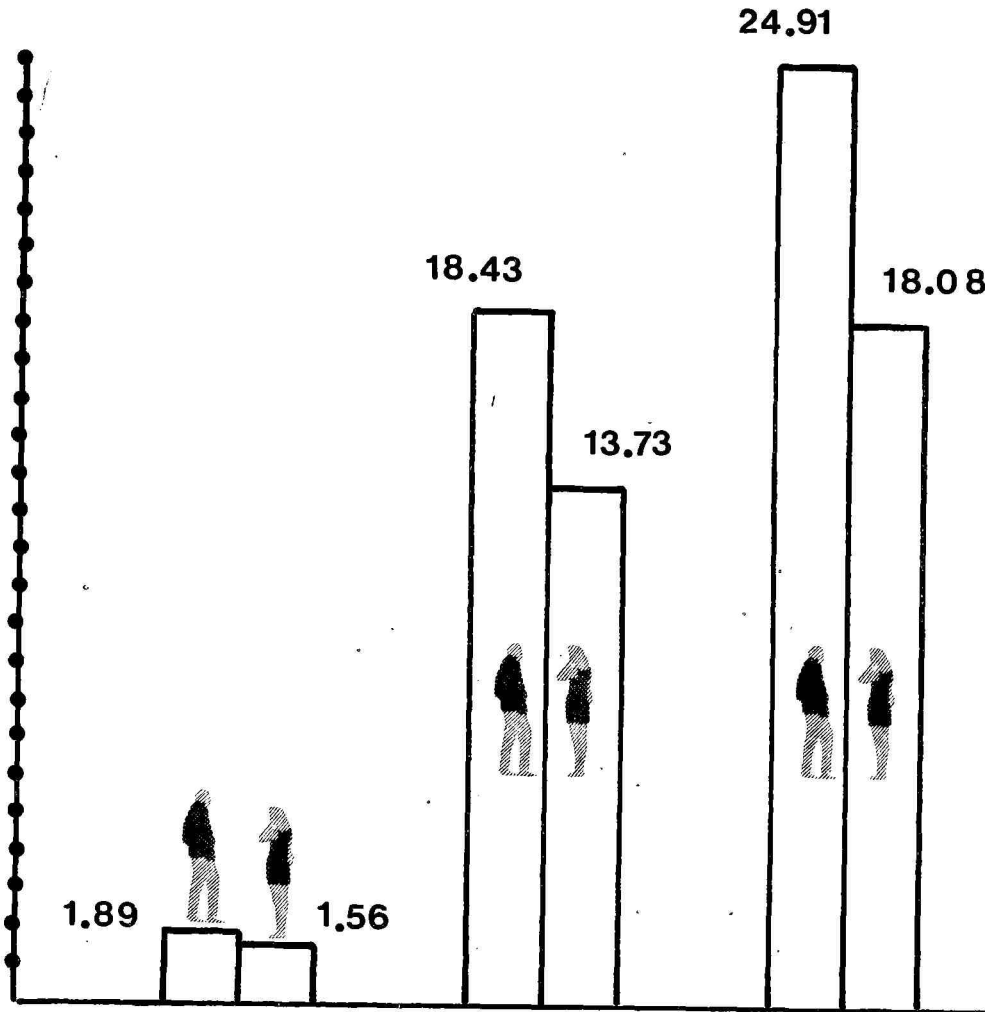


FIGURA VI-22

VALORES MEDIOS DE BAO, MAO y PAO TRAS ESTIMULO CON PENNA-  
GASTRINA EN 42 VARONES CON ULCERA DUODENAL.

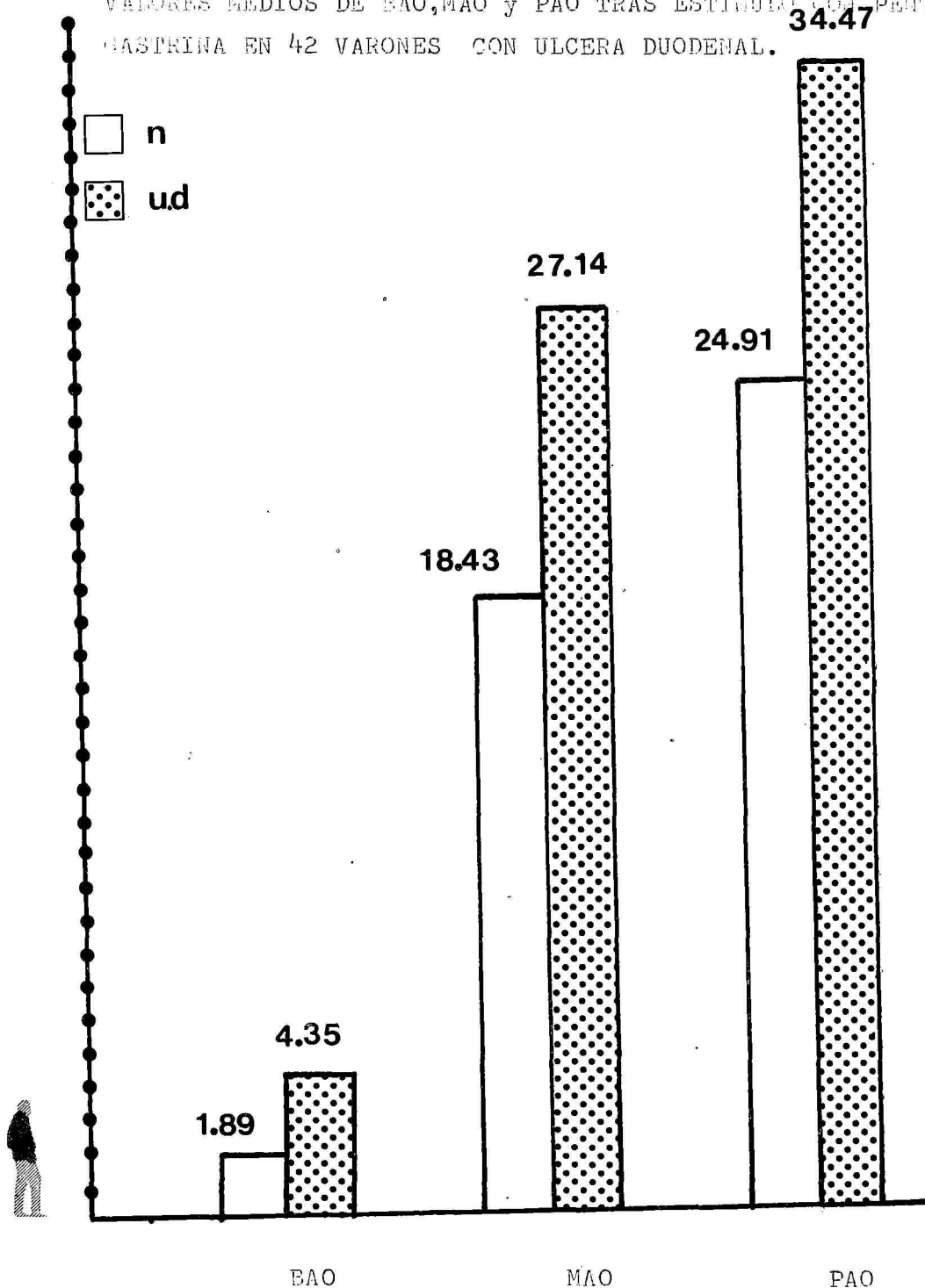


FIGURA VI-23

VALORES MEDIOS DE BAO, MAO y PAO TRAS ESTIMULACION CON PENTAGAS-  
TRINA EN 16 HEMBRAS CON ULCERA DUODENAL.

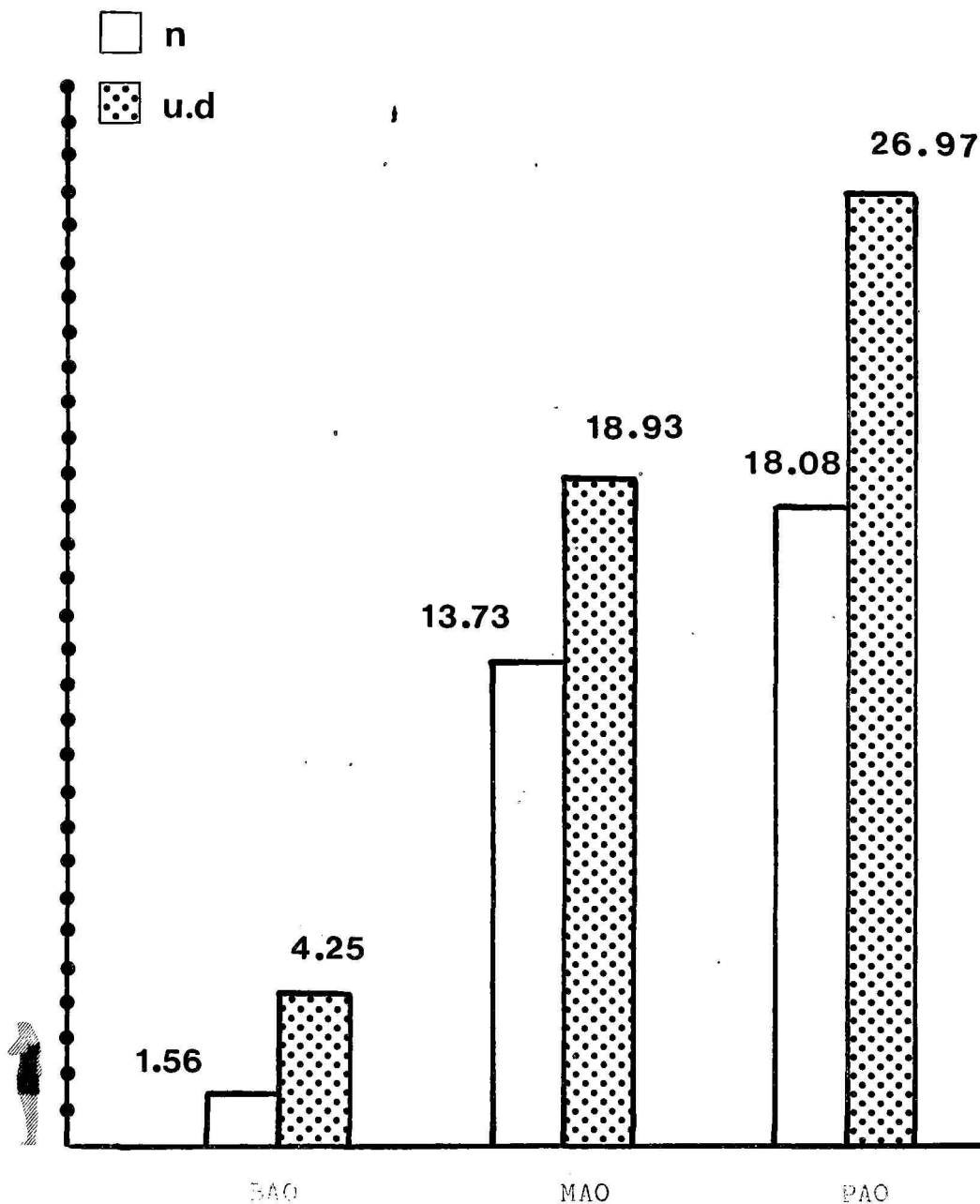


FIGURA VI-24

VALORES MEDIOS DE BAO, MAO y PAO TRAS ESTIMULACION CON PENTAGASTRIN EN 20 VARONES CON ULCERA GASTRICA.

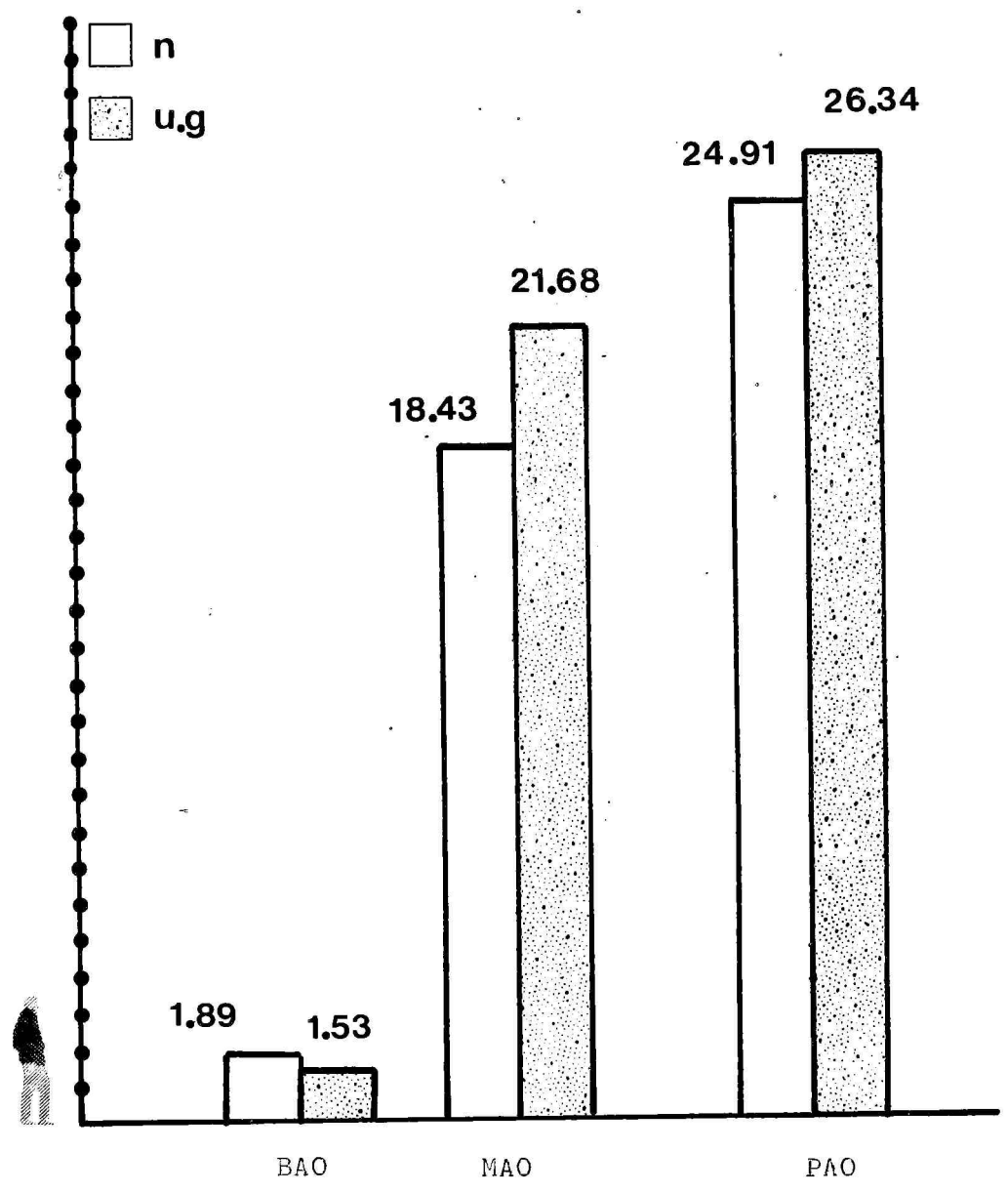


FIGURA VI-25.

VALORES MEDIOS DE BAO, MAO y PAO TRAS ESTIMULACION CON PENTA-  
GASTRINA EN 14 HEMBRAS CON ULCERA GASTRICA.

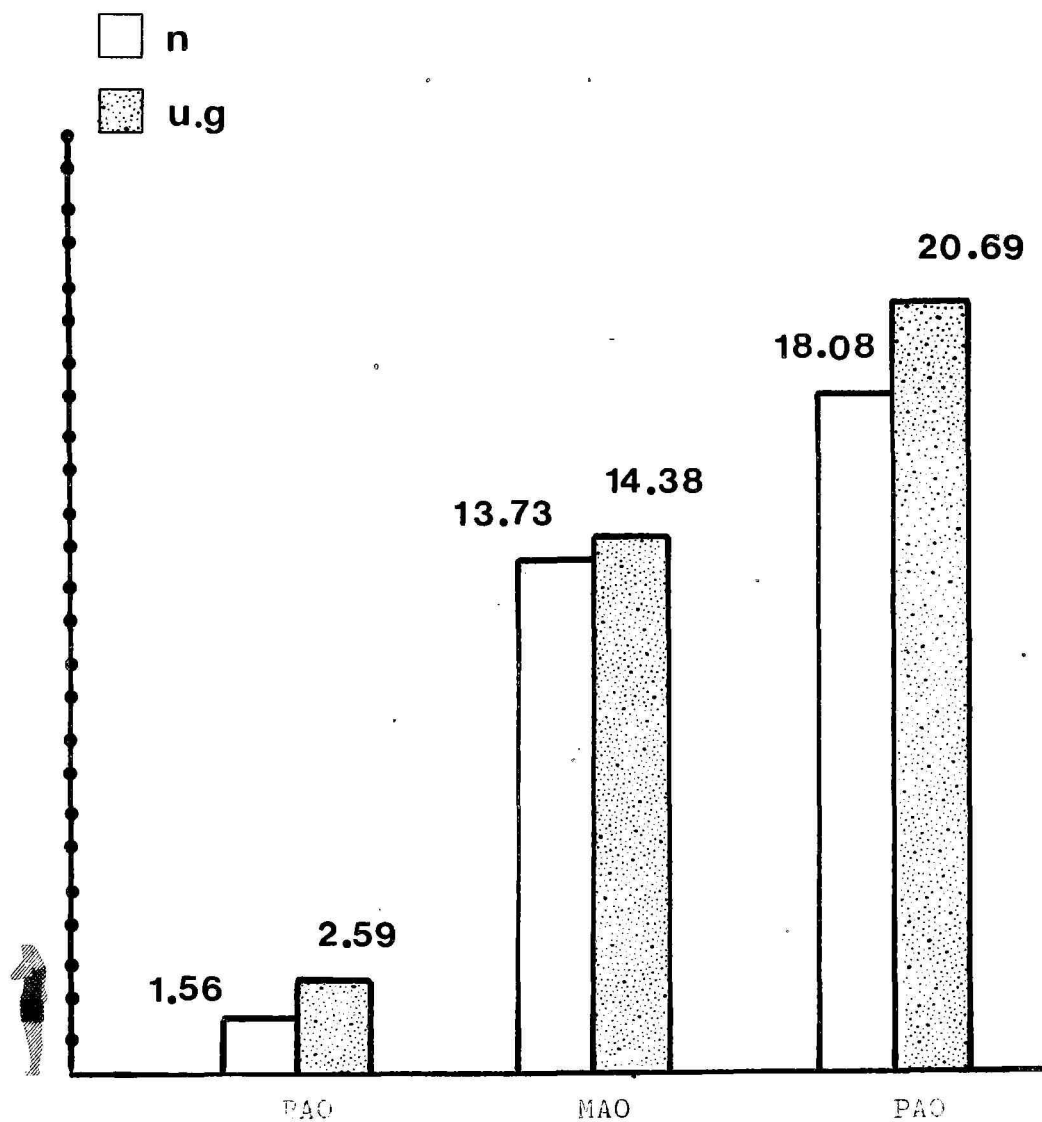


FIGURA VI-26

CORRELACIONES ENTRE GASTRINEMIA Y PAO CON PENTAGASTRINA EN  
VARONES.

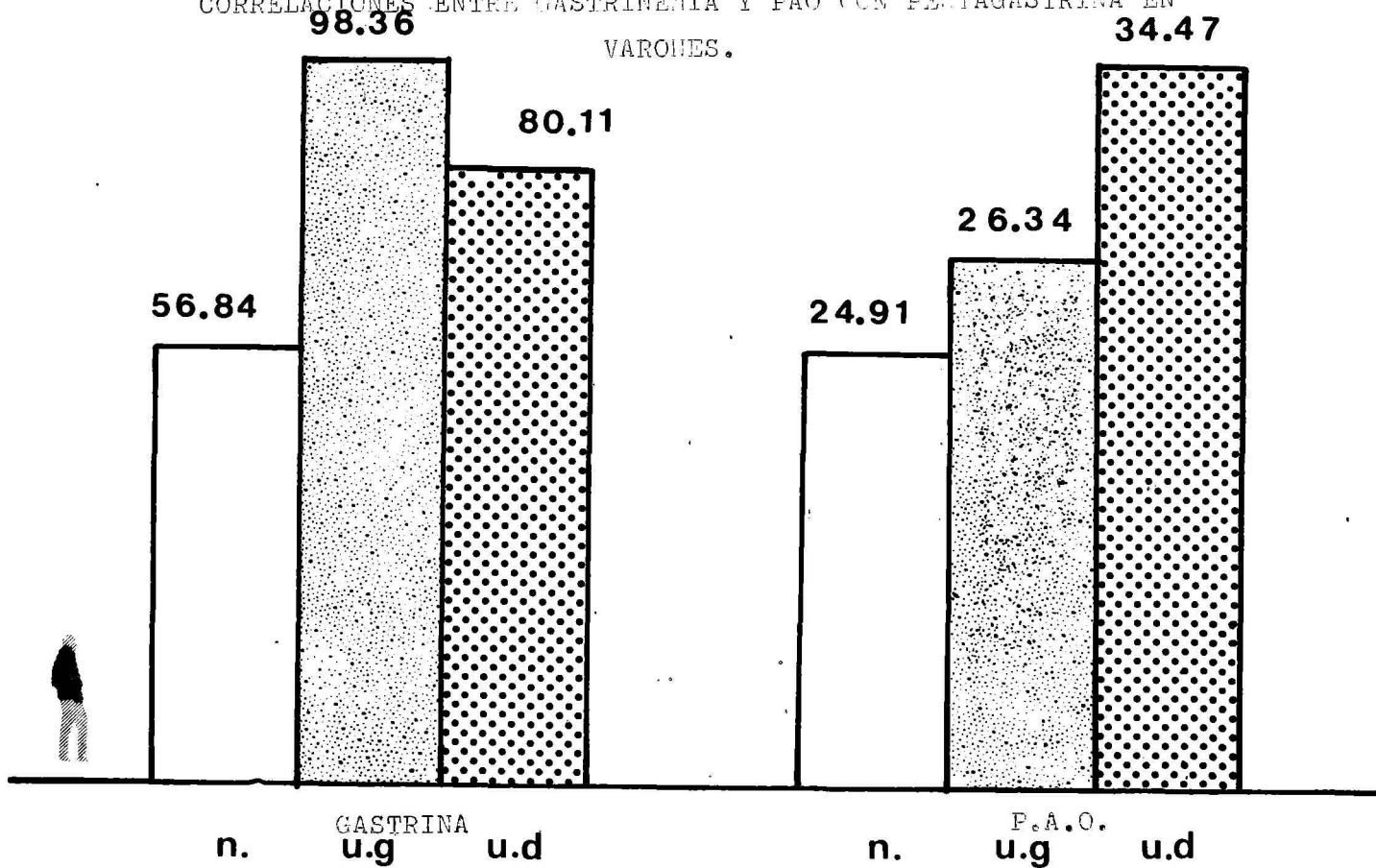
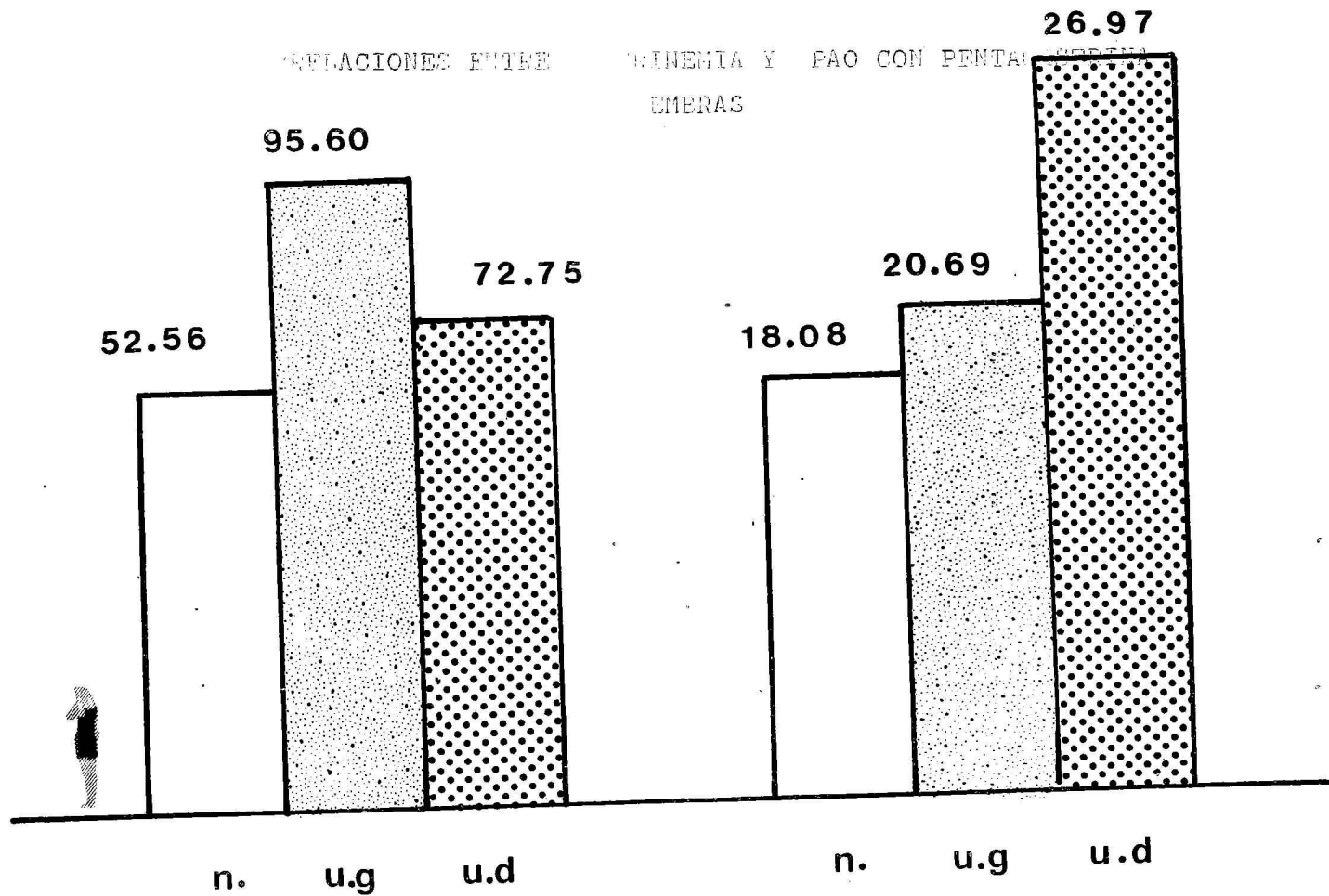




FIGURA VI-27

RELACIONES ENTRE TRINEMIA Y PAO CON PENTAMETERAS



IV DISCUSION.

## DISCUSION.

Muchos investigadores han estudiado la gastrinemia en grupos de sujetos controles y en pacientes con diversas enfermedades gástricas (úlceras duodenal y gástrica, operados con vagotomía más piloroplastia, antrectomizados con vagotomía) tanto basal como estimulada por diferentes estimulantes: histamina, pentagastrina, comida proteica, histalog, insulina (para determinar la efectividad de una vagotomía) etc.

Si muchos han sido los estudios realizados, muchos y diversos han sido los resultados que los distintos autores comunicaron y comunican en dichos estudios. No existe pues, hasta la actualidad, un gran acuerdo en las cifras de gastrina ya que al lado de los que dan valores bajos como HANSKY y KORMAN (1970), otros autores como TRUDEAU y McGUIGAN (1970) ( $165 \pm 28$  pg./cc.) y aún más BYRNES y cols. (1970), presentan niveles séricos extremadamente altos en las tasas obtenidas para los sujetos controles.

No ocurre de manera diferente en cuanto a las investigaciones realizadas en las distintas enfermedades y así, en la úlcera duodenal KORMAN y cols. (1971-b), dan valores de  $13 \pm 0.8$  pg./cc. que son evidentemente bajos, ó niveles más normales como los de TRUDEAU y McGUIGAN (1972) cuyos controles tenían  $71 \pm 9.4$  pg./cc. frente a los  $76 \pm 7$  pg./cc. en sus pacientes con úlcera duodenal, lo que no está de acuerdo con nuestros hallazgos en cuanto a controles se refiere y que han sido de  $54.95 \pm 13.60$  pg./cc., pero sí con su grupo de ulcerosos

duodenales hemos obtenido una cifra de  $78.62 \pm 33.32$  pg./cc. bastante aproximada, si no igual, a la citada de TRUDEAU y McGUIGAN.

Hay autores cuyos valores controles son mucho más altos que los nuestros y así GANGULI y HUNTER(1972) dan niveles de gastrinemia basal de  $105 \pm 7$  pg./cc., REEDER y cols.(1970) y STADIL y REHFELD(1971),  $93 \pm 7$  pg./cc. y  $93$  pg./cc. respectivamente colocándose en el extremo de los hallazgos los obtenidos por BYRNES y cols.(1970) que fué de  $400$  pg./cc.

A la vista de lo expuesto, no se comprenden claramente las razones de estas discrepancias y que analizaremos más adelante.

Si dispares son los resultados comunicados para sujetos normales y pacientes con úlcera duodenal(BYRNES y cols. llegan a presentar en los ulcerosos duodenales cifras de hasta  $1.300$  pg./cc.), aunque en menor escala, también lo son en cuanto al grupo con úlcera gástrica y baste para ello observar que junto a los valores de HANSKY y KORMAN( $99 \pm 6$  pg./cc.) encontramos los valores de GANGULI y HUNTER(1972) de  $285 \pm 31$  pg./cc. y los de BYRNES y cols.(1970) de  $400$  pg./cc. ó los de TRUDEAU y McGUIGAN(1970) de  $126 \pm 41$  pg./cc.

Nuestro valor medio de gastrinemia basal en la úlcera gástrica, fué de  $97.90 \pm 43.21$  pg./cc. y separados por sexo, de  $98.36$  para los varones y  $95.60$  pg./cc. para las hembras, lo que evidentemente coincide más con HANSKY y KORMAN que con

los otros autores mencionados.

En lo que se refiere al grupo de operados, distintos autores han encontrado que aquellos que fueron vagotomizados y tenían realizada una piloroplastia, presentaban una gastrina sérica elevada por razones no bien conocidas, mientras que los antrectomizados con vagotomía presentaban unos valores aproximadamente reducidos a la mitad de los niveles que habían presentado antes de la intervención quirúrgica.

Nuestros resultados en este grupo fué de 87.63 pg./cc. para los pacientes con vagotomía más piloroplastia y de 23.27 pg./cc. para los que tenían realizada una antrectomía con vagotomía. Comparados estos resultados con los niveles que presentaban estos mismos enfermos antes de la intervención quirúrgica, se viene a corroborar lo que otros autores habían encontrado.

Tenemos sin embargo que mencionar, que autores como BYRNES, LAZARUS y YOUNG, en un trabajo realizado en 1970, encontraron que los sujetos que habían sido intervenidos y a los que se había realizado una piloroplastia con vagotomía, la gastrinemia basal disminuía bruscamente, lo que resulta contradictorio con los demás trabajos citados. Este constituye una excepción.

En resumen podemos decir que los niveles de gastrinemia basal en sujetos controles, pacientes con úlcera duodenal, pacientes con úlcera gástrica y ulcerosos operados, carecen de

un total acuerdo entre los distintos grupos de autores ya que como hemos visto, existen valores bajos y altos en cuanto a los sujetos normales; valores más normales, normales altos, bajos y extremadamente altos como los de BYRNES y cols. (1970) en los ulcerosos duodenales y un mayor acuerdo para los resultados en el grupo de pacientes con úlcera gástrica y operados.

Nuestros resultados (expresados en el apartado anterior), se muestran más en consonancia en los sujetos controles, (54.95  $\pm$  13.60 pg./cc.) con los de STERN y WALSH (54  $\pm$  8 pg./cc. ó GATELL y cols. (48.38  $\pm$  2.94 pg./cc.) obtenidos en 1977, que con los de GANGULI y HUNTER (1972) ó TRUDEAU y McGUIGAN (1970 y 1972) ó BYRNES y cols. (1970) que dan cifras más elevadas y ya mencionadas anteriormente. STADIL y REHFELD dan valores de 93  $\pm$  7 pg./cc. que también están lejos de los nuestros.

En el grupo de pacientes con úlcera duodenal, donde nuestro valor medio de gastrinemia basal fué de 78.62  $\pm$  33.32 pg./cc. no estamos de acuerdo ni con las cifras bajas de HANSKY y KORMAN (13  $\pm$  0.8 pg./cc.) ni con las altas de REDER y cols. (125  $\pm$  8 pg./cc.) ó con las de GANGULI y HUNTER (1972) y por supuesto muy distante de los 1.300 pg./cc. de BYRNES y cols.

Nuestro nivel sérico de gastrina, está más de acuerdo con el que presenta STADIL y REHFELD (76 pg./cc.) y con el de TRUDEAU y McGUIGAN (76  $\pm$  7 pg./cc.) y muy próximo a las cifras de STERN y WALSH (65  $\pm$  7 pg./cc.) (1972).

Los pacientes con úlcera gástrica mostraron en nuestro estudio un valor medio de gastrinemia basal de  $97.90 \pm 43.21$  pg./cc. muy próximo al encontrado por HANSKY y KORMAN(1970), pero lejos de los de TRUDEAU y McGUIGAN(1970), GANGULI y HUNTER(1972) y BYRNES y cols.(1970) que fueron de  $126 \pm 41$  pg./cc.  $285 \pm 31$  pg./cc. y 400 pg./cc. respectivamente.

Valores inferiores a los nuestros, solo los hemos encontrado en GATELL y cols.(1977) que presentaron unas cifras de gastrinemia basal de  $73.33 \pm 5.08$  pg./cc, sin que la diferencia sea verdaderamente significativa entre nuestros respectivos valores.

En cuanto al grupo de operados, a los que fué realizada vagotomía con piloroplastia, presentaron valores más altos de gastrinemia basal que el enfermo no operado con úlcera duodenal, para autores tales como KORMAN, HANSKY y SCOTT (1972), McGUIGAN y TRUDEAU (1972), STERN y WALSH (1972); nuestros valores estan de acuerdo en términos generales con los suyos. Resultado diferente fué el ya mencionado trabajo de BYRNES, LAZARUS y YOUNG, quienes encontraron valores casi inmedibles en este tipo de pacientes operados.

Los niveles de gastrinemia basal en estos operados encontrados por HANSKY (1974) fué de 80 a 90 pg./cc. muy de acuerdo con nuestro valor de 87.63 pg/cc.

Los pacientes a quienes fueron realizada antrectomía

más vagotomía, presentaron cifras de gastrinemia basal, en nuestro trabajo, de 23.27 pg./cc. estando muy disminuida (en más de la mitad) respecto a las cifras que presentaban los mismos pacientes antes de la intervención, lo que está de acuerdo con la mayoría de los autores, si bien algunos como HANSKY y KORMAN (1974) dicen que si la antrectomía disminuye las tasas de gastrinemia basal y responde poco al estímulo proteico, al asociarse a vagotomía, estas tasas se elevan con marcada respuesta a la comida proteica.

De lo anteriormente expuesto, no se llega a comprender con claridad el por qué de estos resultados tan dispares comunicados por los distintos autores.

Es sabido que la secreción ácida gástrica, el ácido, inhibe la liberación de gastrina (ELWIN y ANDERSSON, 1976) y que los pacientes con úlcera duodenal presentan un pH intragástrico inferior a 2 unidades; por lo tanto, cabría esperar que en el grupo de enfermos con úlcera duodenal, la gastrinemia basal fuera más baja que en los sujetos controles, sin embargo salvo el trabajo de HANSKY y KORMAN (1974), la mayoría de los autores comunican cifras dentro de la normalidad ó altas; incluso BERSON y YALOW (1972) estudiaron un grupo con hiperclorhidria que presentaban valores de gastrina sérica basal que se aproximaban a los del Zollinger-Ellison, a men de una respuesta muy marcada al estímulo alimenticio y sin que estos enfermos tubieran un posible tumor secretor de gastrina.



Ello podría hacer pensar que en cierto modo existe una autonomía para la liberación de la hormona en la enfermedad ulcerosa duodenal y que por lo tanto, aunque sea de una manera indirecta, la gastrina intervendría en la etiopatogenia ó fisiopatología del proceso.

Por otro lado el que se encuentre que la respuesta al estímulo proteico vagal y local en los sujetos con úlcera duodenal sea mayor que en los controles, sugiere que la respuesta ácida a la pentagastrina es mayor en la úlcera duodenal.

En efecto, la respuesta que mostró nuestro grupo de enfermos con úlcera duodenal a la inyección de 6 pg./Kg. de peso de pentagastrina por vía subcutánea a los treinta minutos de la estimulación, fué de 89.02 pg./cc. frente a la basal que presentaban esos mismos pacientes que fué de 80.59 pg./cc. lo que es testigo de lo anteriormente comentado.

Ahora, ¿qué explicación podemos dar entonces a la disparidad de valores que muestran los distintos trabajos de diferentes autores?

Quizá la solución a esta cuestión esté en considerar los componentes de gastrina que son medidos en los diferentes métodos de radioinmunoensayo; por ejemplo, utilizando un antisuero obtenido de un solo conejo en repetidas inyecciones de gastrina I humana ligada a la albúmina sérica bovina

(HANKY y CAIN, 1969), se mide un componente de la gastrina que es "fisiológico" y sensible al pH intragástrico, con escasas reacciones cruzadas con la gastrina II y la colecistoquinina (CCK).

TRUDEAU y McGUIGAN (1970), utilizaron antisuero obtenido en conejos tras repetidas inyecciones de gastrina sérica humana, conjugada con albúmina sérica bovina y que determina gastrina I y gastrina II.

Otros han empleado cobayas en respuesta a la gastrina porcina para obtener el antisuero (BERSON y YALOW) ó incluso aves (BYRNES y cols. 1970) en respuesta a la pentagastrina y determinando todas las sustancias con la secuencia tetrapeptídica C-terminal. Todo esto, nos hace pensar con HANSKY y KORMAN, 1974, que los diferentes sueros han determinado componentes diversos de gastrina.

Muchos estudios, han demostrado que la respuesta gástrica a la hipoglucemia insulínica ó a la comida, es mayor en los sujetos con úlcera duodenal que en los sujetos controles lo que implicaría la existencia de un aumento en la masa de células G y añadiría "leña" al debate de si el aumento de las células G funcionantes contribuye a aumentar la estimulación de las células parietales para producir más ácido, ó si son por el contrario, los aumentos de la masa de células parietales y de la masa de células G, el resultado de la estimulación por un factor desconocido.

En la úlcera gástrica, los niveles de gastrinemia basal son mucho más altos que en los sujetos controles, lo que refleja una disminución de la inhibición de la secreción gástrica por el ácido.

Por otro lado, existen algunas evidencias de que el duodeno ú otras fuentes extragástricas de gastrina, contribuyen significativamente a esta elevación de las tasas de la hormona.

Sea como fuere, el papel de esta relativa hipergastrinemia en la patogénesis de la úlcera gástrica, es desconocido, pero puede tener importancia capital sobre todo en el mantenimiento de la úlcera gástrica.

Otra teoría, sería la de la hipoactividad vagal que produciría un estasis gástrico por disminución de la motilidad gástrica (DRAGSTEDT, 1969).

Desde muy antiguo el interes del hombre por conocer el contenido gástrico ha sido obvio y nunca abandonado. Ya hemos mencionado en el apartado dedicado a la introducción, las vicisitudes por las que ha pasado la historia del estudio de la secreción ácida gástrica (ARNAU de VILANOVA, SPALLANZANI, BEAUMONT y tantos otros). Pero es con KAY (1953) cuando con su prueba de secreción máxima estimulada por histamina, se comienza una verdadera evaluación de las observaciones anteriores y la utilidad clínica.

Muchos han sido desde que Kay estableciera su prueba, los diferentes estímulos empleados: histamina, comida de prueba de EDWAL, cafeína y más modernamente, a partir de 1964 (GREGORY y TRACY) la pentagastrina y dentro de este último estimulante diversas han sido las modalidades de utilización para estimular la secreción ácida gástrica; así se ha empleado la vía subcutánea e intramuscular, la infusión intravenosa e incluso la inhalación.

Nosotros hemos empleado la vía subcutánea administrando 6 pg./Kg. de peso para efectuar los estudios en esta nuestra Tesis Doctoral.

Ya en nuestro anterior apartado, hemos expuesto los resultados obtenidos en los grupos control, úlcera duodenal, úlcera gástrica y operados.

Dentro del grupo de sujetos controles, las cifras basales

(BAO) obtenidas por diversos autores, salvo excepciones como las de MARK y cols. que obtuvieron cifras de 4 mEqv/h y que en nuestros resultados corresponden a la úlcera duodenal, las de DE LA PIERRE y LAMBERT que dan cifras de 3.22 y 3.1 mEq/h. respectivamente, las cifras basales de secreción gástrica en los sujetos normales, suelen ser similares con muy pocas variaciones.

Nuestro grupo control dió una cifra media total de BAO de  $1.72 \pm 0.690$  mEqv/h y distribuidos por sexo, de  $1.89 \pm 0.885$  mEqv/h. para los varones y  $1.56 \pm 0.450$  mEqv/h. para las hembras, cifras muy similares a las medias obtenidas por KAY de 2.2 mEqv/h., GROSSMAN y cols. 2.4 mEqv/h. y BERNIER de 2.3 mEqv/h.

El por qué de esta pequeña diferencia entre nuestros resultados y otros autores, quizá pueda ser debida a factores tales como: técnica utilizada, edad de los sujetos, peso ó simplemente el medio de vida en el cual se desenvuelven. Cabe recordar que en su momento, precisamente a Kay, le fué puesta la objeción de que sus estudios realizados para la prueba de estimulación máxima con histamina, habían sido efectuados en una población de indios americanos, con lo que ya se hizo constar que había que tener en cuenta incluso la raza.

Muchos autores han empleado para la extracción del contenido gástrico un aparato de aspiración continua y nos cabe pensar que esta diferencia de técnica respecto a los que

utilizamos la via manual con jeringuilla de 50 cc., puede influir en la expresión de los resultados en pequeñas diferencias.

Otro factor que podemos mencionar es el que hay quien ha empleado en la determinación el producto recogido durante un periodo de 12 horas nocturno, mientras que los más empleamos el aspirado recogido en sesenta minutos ó cuatro aspirados de quince minutos cada uno. La determinación de las doce horas nocturnas tiene muy pocas ventajas diagnósticas sobre la secreción basal obtenida en las primeras horas de la mañana, y desde el punto de vista técnico, no se puede confiar en ella (BARON, 1974).

TAMBURINI BONNEFOY (1974) en su Tesis Doctoral (Facultad de Medicina Pittie Salpetriere), da unos valores de 2.4 mEqv/h. para la secreción ácida basal (BAO) que como observamos está próximo a los valores obtenidos en nuestro estudio y que menciono por el hecho de la proximidad geográfica y posible igualdad racial.

Los valores que más se aproximan a los nuestros son los expresados por BARON en un trabajo (1963-a y b) en los que da cifras basales en enfermos con dispepsias sin úlcera de 1 mEqv/h. con una dispersión de 0-5 tanto para los varones como para las hembras, pero no lo están (de acuerdo) nuestros valores, con los valores altos de aquellos autores ya mencionados.

En cuanto a la estimulación ácida gástrica con pentagas-  
trina, que presenta la ventaja sobre los demás estimulantes  
de que carece casi por completo de efectos secundarios (solo  
se ha encontrado algunos efectos mínimos transitorios en la  
administración por vía intramuscular del tipo de náuseas, ines-  
tabilidad, debilidad en miembros y discretas molestias abdo-  
minales), nuestros sujetos controles dieron valores totales  
medios de 16.08 mEqv/h.  $\pm$  5.300 mEqv/h. y que está muy de  
acuerdo con los obtenidos por BERNIER ó De La PIERRE y en to-  
tal acuerdo con los de CHULIA y TRULLENQUE de 16 mEqv/h. y  
que por otro lado, suele ser la cifra media, con escasas varia-  
ciones, de la mayoría de los autores..

Nuestro pico de secreción ácida (PAO), coincide con el  
de MARK y cols. que presentan un valor de 21.7 mEqv/h. que  
como se ve es exactamente igual a nuestro 21.49 mEqv/h.  $\pm$   
7.50 mEqv/h.

En el grupo de pacientes con úlcera duodenal, nuestros  
enfermos presentaron una media total de secreción ácida ba-  
sal de 4.30  $\pm$  3.59 mEqv/h.

Separados por sexo, los valores obtenidos fueron de 4.35  
mEqv/h  $\pm$  3.89 mEqv/h. para los varones y de 4.25 mEqv/h.  $\pm$   
2.54 mEqv/h. para las hembras. Estos valores estan en comple-  
to acuerdo con los de BARON (1963) que da un valor para los  
varones de 4 mEqv/h. no estándolo en cuanto a las cifras que  
presenta para su grupo de hembras que es de 2 mEqv/h.

Los valores que dan TRUDEAU y McGUIGAN son iguales casi sin variación con los nuestros y son del orden de 4.6 mEqv/h. pudiéndose decir lo mismo de los obtenidos por TAMBURINI que son de 4.8 mEqv/h.

Las ventajas diagnósticas de esta prueba de máxima secreción ácida, es por un lado que de ella se desprende que la proporción de los enfermos con úlcera duodenal en los límites diagnósticos de hipersecreción, es de aproximadamente un cincuenta por ciento y por otro lado, lo que parece ser más importante, que existe un pico de secreción ácida por debajo del cual no suelen encontrarse pacientes con úlcera de dicha localización.

En efecto, el pico de secreción ácida (PAO) de nuestros ulcerosos duodenales total medio, fué de 30.72 mEqv/h.  $\pm$  16.99 mEqv/h. frente a los 21.49 mEqv/h.  $\pm$  7.15 mEqv/h. de los sujetos controles. Estas cifras están en muy acuerdo con las obtenidas y publicadas por el Multicenter Pilot Study (1967), en Londres (34.8 mEqv/h.), Sheffield (37.6 mEqv/h.) ó en Cardiff (37 mEqv/h.).

Los valores que da BARON para este PAO son de 42 mEqv/h. para los varones y de 32 mEqv./h. para las hembras.

Segun BARON (1963), la validez diagnóstica de una prueba, depende de la proporción de pacientes que teniendo úlcera duodenal presentan una secreción ácida por encima del lí-



mite superior de los sujetos controles, así como de la proporción de sujetos normales que con una prueba de estimulación determinada tienen niveles de secreción ácida inferiores a los que presentan los enfermos afectados de úlcera duodenal.

En términos generales, los enfermos con úlcera duodenal, presentan una respuesta secretora ácida máxima y un pico de secreción ácida dos veces mayor que el de los sujetos normales y el hecho de que exista disparidad en muchos trabajos publicados puede deberse a que muchos han considerado en sus pruebas únicamente el si tenían ó no úlcera duodenal independiente de factores como el sexo, la edad, el peso, duración desde los primeros síntomas ó incluso de las posibles complicaciones.

Las diferencias entre unas personas y otras (BARON, 1963-b) en cuanto a la secreción ácida gástrica, tiene una base morfológica en la que pudiera apoyarse: el número total de células parietales; así se ha podido comprobar en las necropsias que el número de células parietales total contadas en los pacientes que tenían úlcera duodenal, era el doble que el número de las mismas células en los sujetos sin úlcera de dicha localización, encontrándose que el número de células parietales límite era de diez elevado a la novena potencia (BARON 1974) y que por debajo de este, no se observa úlcera duodenal.

El diagnóstico de úlcera duodenal suele realizarse por

la conjunción de la clínica, la radiología y la fibrogastros-  
copia, por lo que muchos autores piensan que la determinación  
de la secreción ácida gástrica no es muy defendible a tal  
efecto; otros por el contrario efectúan dicha determinación  
en todos los sujetos con úlcera duodenal ó en todos aquellos  
enfermos en los que se propone la intervención quirúrgica,  
dando lugar a que existan centros en los que se determina la  
secreción ácida gástrica de una manera sistemática.

Nosotros pensamos que dicha determinación, es útil como  
coadyuvante en el diagnóstico, importante en los casos du-  
dosos e interesante e importante (como dice BARON) si la elec-  
ción de la técnica quirúrgica está basada en ello o cuando  
queremos evitar que se escape a nuestro diagnóstico la posi-  
ble existencia de un gastrinoma que esté en el estadio de  
una simple dispepsia ulcerosa.

Puede resultar útil la observación hecha por algunos  
autores de que la dosis de pentagastrina necesaria para ob-  
tener la mitad de una respuesta máxima ante el estímulo en  
pacientes con úlcera duodenal es bastante menor que en los  
sujetos controles.

Los resultados en cuanto al grupo constituido por pa-  
cientes con úlcera gástrica, dieron para la secreción ácida  
basal (BAO) un valor medio total de 2.06 mEqv./h.  $\pm$  1.180 mE-  
qv./h.

Separados por sexo, las hembras presentaban un valor medio de secreción ácida basal de 2.59 mEqv./h.  $\pm$  2.300 mEqv/h. y los varones un nivel de 1.53 mEqv./h.  $\pm$  0.960 mEqv./h.

Aquí hemos de hacer constar que nos ha sorprendido el que nuestras hembras presenten un valor más elevado que nuestros varones, para cuya explicación no tenemos respuesta a no ser una posible mayor influencia psíquica en este grupo de pacientes.

Los enfermos afectos de enfermedad ulcerosa gástrica tienen una secreción ácida basal y un pico de secreción ácida dentro de los límites de la normalidad ó muy próximo a él; esto es corroborado por la mayoría de los autores y nuestros resultados así parecen indicarlo también. Desde el punto de vista del número de células parietales, también se ha observado que dicho número es normal en los pacientes con úlcera gástrica, (BARON, 1974).

En cuanto a la secreción ácida máxima (MAO), el valor medio total fué de 18.03 mEqv./h.  $\pm$  9.820 mEqv./h. que como se ve es valor muy parecido al que presentábamos para el grupo de sujetos controles. El pico de secreción máxima (PAO), los afectos de úlcera gástrica en nuestro estudio, fué de 23.51 mEqv./h.  $\pm$  9.790 mEqv./h. igualmente similar al de nuestros sujetos normales. Estos valores de PAO no están muy de acuerdo con los obtenidos por TRUDEAU y McGUIGAN (1971) que dieron un valor de 16.4 mEqv./h., pero en general son las cifras al-

rededor de los cuales giran la mayoría de las observaciones realizadas por diversos autores y así BARON (1974) dice que los enfermos con úlcera gástrica tienen una secreción ácida basal y un PAO casi normales.

Hemos de decir que los resultados obtenidos en nuestra Tesis Doctoral muestra que en la úlcera gástrica, entre la secreción ácida gástrica basal (BAO) y los sujetos controles a los que se determinó también el BAO, no existe diferencia significativa. Esta diferencia existe por el contrario entre normales y úlcera duodenal y entre los MAO y PAO de los controles y los ulcerosos duodenales y gástricos ( $p = 0.05$ ).

De todo lo expuesto se deduce y cabe preguntar cual es el posible valor diagnóstico de las pruebas de secreción gástrica en estos enfermos afectados de enfermedad ulcerosa gástrica. A primera vista parecen tener poco valor ya que estos enfermos se encuentran en los límites normales de secreción gástrica; incluso puede darse el caso de existir una úlcera gástrica benigna con una hiposecreción muy marcada sin que por ello podamos afirmar de que no se trata de una úlcera benigna a no ser que exista una carencia total y absoluta de ácido.

En este estado, se ha intentado en muchos trabajos establecer correlaciones entre la secreción ácida gástrica y las posibles lesiones malignas con objeto de poder efectuar un diagnóstico diferencial con las úlceras gástricas benignas.

Estos trabajos hasta ahora han sido infructuosos. No obstante hay autores que afirman que hay más úlceras benignas que malignas que se asocian a las siguientes situaciones secretoras: secreción ácida máxima superior a 20 mEqv./h, secreción de factor intrínseco superior a 5.000 ng. de vitamina B12 por hora, concentración de cloruros superior a 125 mmol/l. etc, pero son demasiadas las coincidencias entre la úlcera benigna y el carcinoma para que resulte de valor diagnóstico.

El único criterio a tener en cuenta es la completa anacididad, (KOLSTER, 1962).

Por todo esto, son muchos los autores que piensan que la determinación sistemática de las pruebas de secreción ácida gástrica en los enfermos con úlcera gástrica también es innecesaria sistemáticamente ya que es mucho más efectiva la fibrogastroscoopia con biopsia y citología.

Otros autores piensan que los distintos tipos de úlcera gástrica se asocian a diferentes patrones de secreción de ácido gástrico y tratan de establecer estos patrones según la úlcera esté en las porciones altas del cuerpo, cerca del píloro ó si existe asociación de úlcera gástrica y úlcera duodenal (BARON, 1974), SIRCUS (1960).

De nuestros resultados y de la confrontación con otros autores pensamos a la vista de ellos que nuestros ulcerosos gástricos cuando tenían asociada una úlcera duodenal, se comportaban secretoriamente como si se tratara de úlcera duode-

nal simple. No establecimos diferencias entre si la úlcera gástrica estaba situada en esta ó aquella porción del estómago, no era nuestro objetivo, pero muchos son los autores que piensan que las úlceras de las porciones altas del cuerpo gástrico se suelen asociar a un pico de secreción ácida gástrica bajo, mientras que las prepilóricas lo hacen con un pico de secreción alto. Esto viene a corroborar lo que nosotros de pasada habíamos observado cuando el enfermo presentaba úlcera doble (gástrica y duodenal).

En resumen podemos decir que nuestro criterio para emplear las pruebas de secreción ácida gástrica se ajustan a las coordenadas que señalara BARON, es decir, que dichas pruebas pueden ser de utilidad en aquellos diagnósticos dudosos como aquellos en los que hemos de evitar que se nos pase por alto la existencia de un gastrinoma en su primera fase, cuando la técnica quirúrgica de elección está basada en ellas y en cuanto a la úlcera gástrica cuando sospechemos la existencia de una úlcera gástrica maligna por si encontramos aquella anacidez total descrita.

V CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.

19.- La gastrinemia basal en nuestros normales varía según la edad en nuestro medio, de tal manera que el grupo I (10-29 años, 49 casos) muestra un nivel sérico de 49.12 pg./cc.  $\pm$  26.36 pg./cc. El grupo II (30-49 años, 30 casos) presentó una gastrinemia basal de 62.26 pg./cc.  $\pm$  27.49 pg./cc. y el grupo III (50-70 años, 14 casos), 59.71 pg./cc.  $\pm$  32.40 pg./cc. El rango de cada grupo fué de 15 -129 pg./cc para el I, 10-141 para el II y 27-139 pg./cc. para el III.

Existe diferencia según sexo y así los varones presentaron una media de 56.84 pg./cc. mientras que las hembras mostraban un nivel de 52.56 pg./cc. ( $p \leq 0.05$ )

20.- En nuestros normales, la inyección de 6 pg./Kg. de peso de pentagastrina vía subcutánea elevó la cifra de gastrinemia basal de 55.76 pg./cc.  $\pm$  25.80 pg./cc. a 68.76  $\pm$  25.03 pg./cc. a los treinta minutos de dicha estimulación.

30.- En la úlcera duodenal, las cifras de gastrinemia basal en nuestra experiencia, también varían con la edad y así el grupo I (26 casos) presentaba 75.57 pg./cc. (rango 22-168 pg./cc.), el grupo II (36 casos) 78.80 pg./cc. (rango y el grupo III (17 casos) 82.88 pg./cc. (rango 30-140 pg./cc.). También son diferentes los valores según sexo y así los varones tienen 80.11 pg./cc. y las hembras



72.75 pg./cc. La estimulación con pentagastrina elevó, en nuestros ulcerosos duodenales, la gastrinemia basal de 80.59 pg./cc. a 89.02 pg./cc. a los treinta minutos postestimulación.

Comparados nuestros controles con nuestros ulcerosos duodenales existen diferencias significativas. ( $p \leq 0.05$ ).

40.- En nuestro grupo de pacientes con úlcera gástrica, los valores de gastrinemia son más altos que en nuestros ulcerosos duodenales e igualmente varían con la edad. Así mientras el grupo de 10-29 años muestra 88 pg./cc. el grupo III (50-70 años) mostró un valor de 101.64 pg/cc. Las diferencias respecto al sexo no son importantes: 98.36 pg./cc. para los varones y 95.60 pg./cc. para las hembras. También la estimulación con pentagastrina elevó en nuestros pacientes los niveles de gastrinemia de 98.57 pg/cc. a 127.11 pg./cc.

Comparados también con el grupo control la diferencia es verdaderamente significativa ( $p \leq 0.05$ ).

50.- En nuestro grupo de pacientes intervenidos por úlcus péptico, las cifras de gastrinemia basal elevadas ya previamente, respecto a nuestros normales, se modifican según el proceder. Efectivamente, la gastrinemia basal de 83.86 pg./cc. se elevó a 87.63 pg./cc. cuando el proceder fué pilóroplastia más vagotomía y descendió de 83.36 pg./cc. a 23.27 pg./cc. cuando era antrecto-

mía más vagotomía. En el primer caso la diferencia no es significativa pero si lo es en el segundo.

- 69.- Nuestro grupo de normales presentaron cifras de BAO de 1.89 mEqv/h.  $\pm$  0.885 mEqv/h. en los varones y de 1.56 mEqv/h.  $\pm$  0.450 mEqv/h. en las hembras. Estos valores se encontraron elevados en la úlcera duodenal a 4.35 mEqv/h.  $\pm$  3.89 mEqv/h. en los varones y 4.25 mEqv/h.  $\pm$  2.54 mEqv/h. en las hembras, siendo la diferencia verdaderamente significativa ( $p = 0.05$ ).
- En la úlcera gástrica, nuestros pacientes tuvieron un BAO de 1.53 mEqv/h.  $\pm$  0.96 mEqv./h. en los varones y de 2.59 mEqv/h.  $\pm$  2.30 mEqv/h. en las hembras. Por lo que al PAO se refiere, los valores de nuestros normales fueron de 21.49 mEqv/h.  $\pm$  7.15 mEqv/h. tras el estímulo con pentagastrina, mientras que en la úlcera duodenal fué de 30.72 mEqv/h.  $\pm$  16.99 mEqv/h. y en la úlcera gástrica 23.51 mEqv/h.  $\pm$  9.79 mEqv/h. ( $p \leq 0.05$ ).

- 70.- Nuestros resultados parecen indicar que existe en la úlcera gástrica gran cuantía de gastrinemia basal circulante con escasa secreción de ácido clorhídrico, mientras que en la úlcera duodenal, las cifras de gastrina están menos elevadas pero la secreción clorhídrica significativamente aumentada. Existe pues una relación inversa entre gastrinemia y secreción ácida en la úlcera gastroduodenal.

VI RESUMEN.

### RESUMEN.

La Tesis Doctoral estudia los niveles de gastrinemia y los patrones de secreción de ácido clorhídrico en un total de 224 sujetos, al objeto de ver las correlaciones entre ambos parámetros, humoral y secretor gástrico, dentro de nuestra experiencia.

Del total de 224 casos estudiados, 109 correspondían a úlcera gastroduodenal bien comprobada mediante estudio radiológico ó fibrogastoscópico; de estos 109 casos de úlcera gastroduodenal, 79 tenían localizada la úlcera péptica en el duodeno y los restantes 30, tenían localización gástrica. Otros 22 casos del total de sujetos estudiados, fueron pacientes intervenidos quirúrgicamente por enfermedad ulcerosa péptica con procederes quirúrgicos diversos; 11 casos de los 22 habían sufrido un proceder muy conservador consistente en piloroplastia con vagotomía y los otros 11 casos habían sufrido una intervención consistente en antrectomía más vagotomía de manera que con independencia de la comun vagotomía, una mitad de los casos tenía conservado el antro gástrico y la otra mitad resecado, cuestión importante dentro del estudio realizado. Como grupo comparativo se manejó 93 sujetos controles, bastante homogéneo encuanto a edad y sexo.

La gastrinemia se dosificó por el método de radioinmunoensayo mediante la técnica descrita en la página .

La secreción ácida gástrica se determinó mediante los

métodos de máximo volumen de secreción ácida(MAO), volumen de secreción ácida basal(BAO) y pico máximo del volumen de secreción ácida(PAO) mediante las técnicas descritas en la página .

El grupo control, sin enfermedad ulcerosa, arrojó un valor de gastrinemia media de 54.95 pg./cc.  $\pm$  13.60 pg./cc. La secreción ácida fué de: BAO, 1.72  $\pm$  0.690 mEqv/h ; MAO, 16.08  $\pm$  5.300 mEqv/h y PAO, 21.49  $\pm$  7.150 mEqv/h.

El grupo de 79 pacientes con úlcera duodenal arrojó una gastrinemia media de 78.62 pg./cc.  $\pm$  33.32 pg./cc. y sus valores de BAO fueron de 4.30  $\pm$  3.59 mEqv/h. Los valores de MAO de este mismo grupo fueron de 23.03  $\pm$  14.61 mEqv/h y los de PAO 30.72  $\pm$  16.99 mEqv/h.

Los 30 casos de úlcera gástrica tenían una gastrinemia media de 97.90 pg./cc.  $\pm$  43.21 pg./cc. Sus cifras de BAO, 2.06  $\pm$  1.18 mEqv/h ; MAO, 18.03  $\pm$  9.82 mEqv/h y PAO de 23.51  $\pm$  9.79 mEqv/h.

En el grupo de casos con enfermedad ulcerosa intervenidos quirúrgicamente, obtuvimos los siguientes resultados: en los 11 casos de piloroplastia con vagotomía, la gastrinemia fué de 83.36 pg./cc. antes de la intervención y 87.63 pg./cc. después de la misma.

En el grupo de los 11 casos con antrectomía más vagotomía, la gastrinemia fué de 83 pg./cc. antes de la intervención y

23.27 pg./cc. despues de la misma.

Estos resultados nos llevaron a las conclusiones expuestas en la página ,destacando entre ellas la importancia de que en la úlcera gástrica,la gastrinemia es más elevada que en la úlcera duodenal y se eleva,tanto en la úlcera gástrica como en la duodenal,despues de la estimulación con pentagastrina en una proporción inversa a la cuantía de la secreción ácida basal y estimulada.

## VII BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- BARON, J.H. : An assessment of the augmented histamine test in the diagnosis of peptic ulcer. Gut, 4:243, 1973 b.
- 2.- BARON, J.H. : The rationale of the different operations for peptic ulcer. In vagotomy on Trial, ed. Cox A.G. Williams J.A. London: Heinemann, 1973.
- 3.- BARON, J.H. : The clinical use of gastric function test. Scand. J. of gastroenterology, 5 supplement 6:9, 1970 a.
- 4.- BARON, J.H. : Gastric secretion in a healthy man 1949-69. Lancet ii:547, 1970 b.
- 5.- BARROS, A.A., BLOOM, S.R. y BARON, J.H. : Direct inhibition of gastric acid by growth hormone release-inhibiting hormone in dog. Lancet 1:886, 1975.
- 6.- BASSO, N., PASSARO, E. : Calcium stimulated gastric secretion in the Zollinger-Ellison syndrome. Archiv. of surgery 101:399, 1970.
- 7.- BEAUMONT, W. : Citado por VILARDEL, F. : Notas para una historia de la secreción gástrica. Rev. Esp. Ap. Diges 435, 1969.



- 8.- BLOOM, S.R., MORTIMER, C.H., THORNER, M.O., HALL, R., GOMEZ-PAN, A. y col.: Inhibition of gastrin and gastrin-acid secretion by growth hormone release inhibition hormone. Lancet 2:1106, 1974.
- 9.- BERSON, S.A., and YALOW, R.S. : Gastrin in duodenal ulcer. N.Engl.J.Med.284:445, 1971.
- 10.- BERSON, S.A. and YALOW, R.S. : Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. Gastroenterology 60:215, 1971.
- 11.- BRANDSBORG, O., BRANDSBORG, M., CRHISTENSEN, N.J. : Plasma adrenaline and serum gastrin: studies insulin induced hypoglycemia and after adrenaline infusions. Gastroenterology 68:455, 1975.
- 12.- BROOME, A. : Mechanism of the vagotomy-induced suppression of the maximal acid response to histamine in antrectomized duodenal ulcer patients. Scand.J. of Gastroenterology 2:275, 1967.
- 13.- BYRNES, S. : citado por HANSKY, J. y KORMAN, M.G. : Radioimmunoassay of gastrin: studies in pernicious anemia. Gut 12:97, 1971.
- 14.- CARD, W.I. and MARKS, I.N. : The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamine stimulation and the parietal cell mass. Clinical Science 19:147, 1960.

- 15.- COHEN, S., and HARRIS, L. D. : Does hiatal hernia affect competence of the gastroesophageal sphincter. Engl. J. Med. 284: 1053, 1971.
- 16.- CONARD, V., KOVALEVSKY, V. et VAN GEORTRUYDEN, S. : Contribution à l'étude de l'achlorhydrie vraie. Acta Gastroenterol. Belg. 12: 545, 1949.
- 17.- COWLEY, D. J., DYMOCK, I. W., BOYERS, R., POLACK, J. M., PEARSE, A. and al. : Zollinger-Ellison syndrome type I: clinical and pathological correlation in a case. : Gut 14: 25, 1973.
- 18.- CREUTZFELDZ, W. R., ARNOLD, C., CREUTZFELDT, A., and KETTERER, H. Gastrin and G cells in the antral mucosa of patients with pernicious anemia, acromegaly and hyperparathyroidism and in a Zollinger-Ellison tumor of the pancreas. Europ. J. Clin. Invest. 1: 461, 1971.
- 19.- CREUTZFELDZ, W., ARNOLD, C. and al. : Biochemical and morphological investigation of 30 human insulinomas : Diabetologic. 9: 217, 1973.
- 20.- CREUTZFELDZ, W., CREUTZFELDZ, C. and ARNOLD, R. : Gastrin producing cells. Endocrinology of the gut. Edited of WV Chey, SP Brooks Thornfare. New Jersey, Charles B. Black, pp. 35, 62, 1974.
- 21.- COX, A. J. : The stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. Arch. Pathol. 54: 409, 1952.

- 22.- DAVENPORT, H.W. : Physiology of the digestive tract :  
Year Book Medical Publishers. Chicago. pag. 104, 1969.
- 23.- DAVENPORT, H.W. : The gastric mucosal barrier. Past, present  
and future. Mayo Clinic Proc. 50: 507, 1975.
- 24.- DESAI, H.G., ZAVERI, H.P. and ANTIA, F.P. : Comparison of  
dose-response curves with subcutaneous and intrave-  
nous histamine. Gastroenterology 57: 636, 1970.
- 25.- DRAGSTEDT and al. : Effect of transplantation of antrum  
of stomach on gastric secretion in experimental  
animals. Amer. J. Physiol. 165: 386, 1951.
- 26.- EDKINS, J.S. : Citado por VILARDEL, F. : Notas para una  
historia de la secreción gástrica. Rev. Esp. Ap. Diges.  
455, 1969.
- 27.- FARRELL, R.L., CASTELL, D.O. and McGUIGAN, J.E. : Measurement  
and comparisons of lower esophageal sphincter pre-  
ssures and serum gastrin levels in patients with  
gastroesophageal reflux. Gastroenterology. 67: 415, 1974
- 28.- FRIESEN, S.R., BOGGAN, C.I., FIALLOS, E. and al. : An experi-  
mental study of the antral gastrin mechanism. Surgery 75: 517,  
1974.
- 29.- FORSSMAN, W.G. and ORCI, L. : Ultrastructure and secre-  
tory cycle of gastrin producing cells. Zellforsch  
101: 419, 1969.

- 30.- GANGULI, P.C., POLAK, J.M. and PEARSE, A.G. : Antral gastrin cells hyperplasia in peptic ulcer disease. Lancet 1:583, 1974.
- 31.- GANGULI, P.C., ELDER, J. and POLAK, J.M. : Antral gastrin cells hyperplasia in peptic ulcer disease. Lancet 1:1288, 1974.
- 32.- GANGULI, P.C. and HUNTER, W.M. : Radioimmunoassay of gastrin in human plasma. J. Physiol (Lond.) 220:499, 1972.
- 33.- GEDDE, DAHL, D. : Radioimmunoassay of gastrin: fasting serum levels in humans with normal and high gastric acid secretion. Scand. J. Gastroenterol. 9:46, 1974.
- 34.- GLEYSTEN, J.J., BURDESHAW, J.A., and HALLENBECK, G.A. : Gastric emptying of liquids after different vagotomies and pyloroplasty. Surg. Gynec. Obstet. 142:41, 1976.
- 35.- GREGORY, R.A. : Secretory mechanisms of the gastrointestinal tract. : Arnold, London, 1962.
- 36.- GREGORY, R.A. and TRACY, H.J. : The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. Part. I The isolation of gastrins from hog antral mucosa. Part. II, The properties of two gastrins isolated from antral mucosa hog. Gut 5:103, 1964.

- 37.- GREGORY, R.A. and TRACY, H.J. : The chemistry of gastrin. Some recent advances, in Thompson, J.C. (Ed.) Gastrointestinal hormones Austin University of Texas 15, 1975.
- 38.- GREGORY, R.A. and TRACY, H.J. : A review of recent progress in the chemistry of gastrin. Amer. J. Dig. Dis. 11: 97, 1966.
- 39.- GREGORY, R.A. : Acceptance remarks to: presentation of the first William Beaumont Price to R.A. Gregory y Mutt. Gastroenterology 63: 572, 1974.
- 40.- GREGORY, R.A., TRACY, H.J. and GROSSMAN, : citado por Pajares GARCIA, J.M. : Gastrina: su papel en la clínica gastroenterológica. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 41: 615, 1973.
- 41.- GROSSMAN, M.I. and KONTUREK, S.J. : Inhibition of acid secretion by metiamide a histamine antagonist acting on H<sub>2</sub> receptor : In Wood, C.J. and Sinkins, M.A. (Eds.) 297, 1973.
- 42.- GROSSMAN, M.I. and KONTUREK, S.J. : Inhibition of acid secretion by metiamide a histamine antagonist acting on H<sub>2</sub> receptors. Gastroenterology 66: 517, 1974.
- 43.- HANSKY, J. and CAIN : Radioimmunoassay of gastrin in human serum. Lancet ii: 1388, 1969.

- 44.- HANSKY, J. ,KORMAN, M. and al. :Radioimmunoassay of gastrin: studies in pernicious anemia. Gut 12:97,1971.
- 45.- HANSKY, J., ROYLE, J.P. and KORMAN, M.G. : Comparison of bio-reactive and immunoreactive gastrin. Aust. J. Exp. Biol. Med. Scien. 52: 341, 1974.
- 46.- HERRERIAS, J.M., ARIZA, A. y GARRIDO, M.: Avances etiopatogénicos en el ulcus péptico. La célula oxíntica. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 52: 733, 1978.
- 47.- HERRERIAS, J.M., ARIZA, A. y GARRIDO, M. : Avances etiopatogénicos en el ulcus péptico(I). Panorama genético. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 52: 629, 1978.
- 48.- HERRERIAS, J.M. y JIMENEZ, M. : comunicación personal, 1978.
- 49.- ISENBERG, J.I., WALSH, J., BEST, W. and GROSSMAN, M.I. : Effect of graded doses of pentagastrin on gastric secretion in duodenal ulcer and no duodenal ulcer subjects. Gastroenterology. 62: 764, 1972.
- 50.- ISENBERG, J.I., WALSH, J.H., PASSARO, E. and al. : Unusual effect of secretion on serum gastrin, serum calcium and gastric acid secretion in patients with suspected Zollinger-Ellison syndrome. Gastroenterology 62: 626, 1972.
- 51.- JAFFE, B.M., CLENDINNEN, B.G., CLARKE, R.J. and al. : Effect of selective and proximal gastric vagotomy on

serum gastrin.Gastroenterology.66:944,1974.

- 52.- JOHNSON,L.R. : Gut hormones on growth of gastrointestinal mucosa.Endocrinology of de gut.Edited by W.V. Chey FP Brooks Thorofare.New Jersey,Charles B.Black, Inc.163,1974.
- 53.- JONES,E.A. : A study of six patients with hypertrophy of gastric mucosa with particular reference to albumen metabolism.Gut.13:270,1972.
- 54.- KAY,A. : Effect of large doses of histamine on gastric secretion and HCL on augmented histamine test. Brit.MEd.J. 2:77,1953.
- 55.- KONTUREK,S.J.,WYSOCKI,A.,OLEKSY. : Effect of medical and surgical vagotomy on gastric response to graded doses of pentagastrin and histamine.Gastroenterology.54:592,1968.
- 56.- KORMAN,M.G.,SOVENY,C. and HANSKY,J. : Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoassay. Gut. 12:619,1971.
- 57.- KORMAN,M.G.,SOVENY,C. and HANSKY,J. : Extragastric gastrin.Gut 13:346,1972.
- 58.- KORMAN,M.,HANSKY,J. and SCOTT,P. : Gastrin serum in duodenal ulcer.III effect of vatomy and pylorotomy.Gut 13:166,1972.

- 59.- KRONBORG, O. : Influence of the number of parietal cells on risk of recurrence after truncal vagotomy and drainage for duodenal ulcer Scand.J.Gastroent. 7:425,1973.
- 60.- KRONBORG, O., STADIL, F. and REHFELD, J. and al. : Relationship between serum gastrin concentrations and gastric acid secretion in duodenal ulcer patients before and after selective and highly selective vagotomy. Scand.J.Gastroenterol. 8:491,1973
- 61.- LARSSON, L., REHFELD, J. and GOLTERMANN, N. : Gastrin in the human fetus. Distribution and molecular forms of gastrin in the antro-pyloric gland area, duodenum and pancreas. Scand.J.Gastroenterol. 12:869,1977.
- 62.- LAWRIE, J.H., SMITH, G.N. and FORREST, A.P. : The histamine infusion tests. Lancet ii:270,1964:
- 63.- LIPSHUTZ, W.H., GASKINS, R., LUKASHI and al.: Pathogenesis of lower esophageal sphincter incompetence. New. Engl.J.Med. 289:182,1974.
- 64.- MCGUIGAN, J.E. and TRUDEAU, W.L. : Serum gastrin levels before and after vagotomy and pyloroplasty or vagotomy and antrectomy. New.Engl.J.Med.286:184,1972.
- 65.- MCGUIGAN, J. and TRUDEAU, W. : Studies with antibodies to gastrin: radioimmunoassay in human serum and physiological studies. Gastroenterology 58:139,1970.



- 66.- McGUIGAN, J. : Gastric mucosal intracellular localization of gastrin by immunofluorescence. *Gastroenterology* 53:315, 1968.
- 67.- MAKHLOUF, G.H. : Measures of gastric acid secretion in man. *Gastroenterology*. 55:423, 1968.
- 68.- MARKS, I.N. : The relationship of the acid output to parietal cell population of the stomach. *Scott. Med. J.* 1:242, 1956.
- 69.- MARKS, I., KOMAROV, S.A. and SHAY, H. : Maximal acid secretory response to histamine and its relation to parietal cell mass the dog. *Amer. J. of Physiolog.* 199: 579, 1960.
- 70.- MENGUY, R. : Surgery of peptic ulcer. : W.B.Saunders. Philadelphia. pag 6, 1976.
- 71.- MOORE, E., SCARLATA, R. : The determination of gastric acidity by the glass electrode. *Gastroenterology*. 49: 118, 1965.
- 72.- MOORE, E. : The terminology and measurement of gastric acidity. *Annals. of New York Academy of Science*. 140:866, 1967 (citado por Baron).
- 73.- NILSSON, G., SIMON, J., YALOW, R.S. y BERSON, S.A. : Plasma gastrin and gastric acid response to sham feeding and feeding in dogs. *Gastroenterology*. 63:51, 1972.

- 74.- NONIDEZ, J.F. : citado por VILARDEL, F. : Notas para una historia de la secreción gástrica. Rev. Esp. Ap. Diges 445, 1969.
- 75.- OVERHOLT, B. and JEFRIES, G. : Hypertrophic, hipersecretory protein losing gastropathy. Gastroenterology. 94: 58, 1970.
- 76.- PASSARO, E., BASSO, N. and WALSH, J. : Calcium challenge in the Zollinger-Ellison syndrome. Surgery. 72: 60, 1972.
- 77.- PAYNE, R., KAY, A.W. : The effect of vagotomy on the maximal acid secretory response to histamine in man. Clin. Scienc. 22: 373, 1962.
- 78.- PAVLOV, I. : citado por VILARDEL, F. : Notas para una historia de la secreción gástrica. Rev. Esp. Ap. Diges. 455, 1969.
- 79.- PEARSE, A.G. : Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones with particular reference to calcitonin and the G cell. Veteryn. Record 79: 587, 1966 b.
- 80.- POLAK, J., STAGG and PEARSE, A.G. : Two types of Zollinger-Ellison syndrome. Immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. Gut. 13: 501, 1972.

- 81.- REAMUR,R.F. : citado por VILARDEL,F. : Notas para una historia de la secrecion gástrica.Rev.Esp.Ap.Digt. 445,1969.
- 82.- REEDER,D.,BECKER,H. and THOMSON,J. : Effect of prostaglandin E<sub>1</sub> on food stimulated gastrin and gastric secretion in dog.Physiolog.15:246,1972.
- 83.- REHFELD,J.,STADIL,F. and al. : Gastrin heterogeneity in serum and tissue progress report : In gastróintestinal hormones,edited por Thomson J.C. Austin,University of Texas press.43: ,58,1975.
- 84.- ROSATO,E.,ROSATO,F. and McFAYDEN,B. : Effect of truncal vagotomy on acid and pepsin response to histamine in duodenal ulcer subjects.Annals. of Surgery 173: 63,1971.
- 85.- SCHWANE,T. : citado por VILARDEL,F.
- 86.- SIRCUS,W. : citado por BARON,J. : Aplicación clínica de las dterminaciones de la secreción gastrica.En Ulcera péptica,Clin.Gastroenterol.1:79,1974.
- 87.- SOLCIA,E.C.,CAPELLA and VASSALLO,G. : Endocrine cells of the stomach and pancreas in states of gastric hypersecretion.Rendic.R,Gastroenterol.2:147,1970.
- 88.- SPALLANZANI,L. : citado por VILARDEL,F.

- 89.- STADIL,F. and REHFELD,J.F. : Gastrin response to insulin after selective vagotomy, truncular vagotomy and high selective vagotomy.Gastroenterology.66:715, 1974.
- 90.- STADIL,F. and REHFELD,J.F. : Radioimmunoassay of gastrin human serum.Scand. J. Gastroenterol.suppl.9:61,1971
- 91.- STADIL,F. and REHFELD,J.F. : Big gastrin in the Zollinger-Elison syndrome.Lancet.2:1.200,1972.
- 92.- STAVE,R.,BRANDTZAEG,P. : Immuno-histochemical investigation of gastrin producing cells(G. cells).The distribution of G cells in resected human stomach. Scand.J.Gastroenterol.11:705,1976.
- 93.- STENPIEW,S. : Hypertrophic,hypersecretory gastrophathy Analisis of 15 cases a review of the pertinent literatura.Amer.J. of Diseases.Digest. 9:471,1964.
- 94.- STERN,D.H. and WALHS,J. : Gastrin release in postoperative ulcer patients:evidence for release of duodenal gastrin.Gastroenterology.64:363,1973.
- 95.- STERN,D.H. and WALHS,J. : Gastrin release in postoperative ulcer patients.Evidence for release of duodenal gastrin,Gastroenterology.64:363,1973.
- 96.- STERN,D.H. and WALHS,J. : Release of gastrin in postoperative duodenal ulcer patients.Gastroenterology.62: 817,1972.

- 97.- TAN, D., STEMPIEN, S. and DAGRADI, A.E. : The clinical spectrum of hypertrophic hypersecretory gastropathy. *Gastrointestinal Endoscopy* 18:69, 1971.
- 98.- TAYLOR, T.V. and TORRANCE, B. : Is there an antral-body portal system in the stomach? *Gut*. 16:781, 1975.
- 99.- TRUDEAU, W.L. and McGUIGAN, J.E. : Relations between serum gastrin levels and rates of gastric hydrochloric acid secretion. *New.Engl.J.Med.* 282:408, 1971.
- 100.- TRUDEAU, W. and McGUIGAN, J. : Serum gastrin levels in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 59:6, 1970.
- 101.- VILLAR, V.H., FENDER, H.R., RAYFORD, P. and al. : Inhibition gastrin release and gastric secretion by GIP and VIP. In *gastrointestinal Hormones de Thompson J.C. University of Texas*. Pg. 467, 1975.
- 102.- WARD, A.S. and BLOOM, S.R. : Effect of vagotomy on secretion release in man. *Gut*. 16:951, 1975.
- 103.- WALSH, J.H. and GROSSMAN, M.I. : Gastrin(I). *New.Engl.J. Med.* 292:1324, 1975.
- 104.- WALSH, J. and GROSSMAN, M. : Gastrin(II). *New.Engl.J.Med.* 292:1377, 1975.
- 105.- WEISBRODT, N., COPELAND, E.M., MOORE, E.P. and al. : Effect on

- vagotomy on electrical activity of the small intestine of the dog. *Amer. J. Physiol.* 228:650, 1975.
- 106.- WINGATE, D. : The eupeptide system: a general theory of gastrointestinal hormones. *Lancet*. 1:529, 1976.
- 107.- YALOW, R.S. and BERSON, S.A. : Radioimmunoassay the gastrin. *Gastroenterology*. 58:1, 1970.
- 108.- YALOW, R. and BERSON, S. : Size and charge distributions between endogenous in human plasma gastrin in peripheral blood and peptidic gastrins. *Gastroenterology*. 60:203, 1970.
- 109.- YALOW, R. and WU, N. : Additional studies on the nature of big-big gastrin. *Gastroenterology*. 65:19, 1973.
- 110.- YALOW, R. and STRAUS, E. : Studies on the distribution and degradation of heptadecapeptide, big big gastrin and big gastrin. *Gastroenterology*. 66:936, 1974.
- 111.- YALOW, R.S. : Clinical significance of heterogeneous forms of gastrin. *Restcondi di gastroenterologie*. 7:38, 1975.
- 112.- YALOW, R. and BERSON, S. : Gastrin in duodenal ulcer. *New. Engl. J. Med.* 284:445, 1971.