



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA



División de Estudios de Postgrado
Dirección General de Servicios Médicos del
Departamento del Distrito Federal
Dirección de Enseñanza e Investigación
Curso Universitario de Especialización en
Medicina del Enfermo en Estado Crítico

FISILOGIA DE LA SECRECION GASTRICA DE ACIDO
Y ETIOPATOGENIA DE LAS ULCERAS DE STRESS Y
DE LA ULCERA PEPTICA COMO CAUSAS DE
SANGRADO AGUDO DE TUBO DIGESTIVO ALTO

TRABAJO DE INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO
P R E S E N T A
DR. ALFONSO MENDEZ RUIZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. IGNACIO MORALES CAMPORREDONDO

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1985

11224
Zes.
13



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I- INTRODUCCION	1
II-ANATOMIA FUNCIONAL BASICA:	
1- ESTRUCTURA DE LA PARED Y DE LA MUCOSA GASTRICAS.....	6
2- GLANDULAS GASTRICAS.....	11
3- INERVACION DE LAS GLANDULAS GASTRICAS.....	15
4- RIEGO SANGUINEO Y LINFATICOS DEL ESTOMAGO.....	17
III-FISIOLOGIA:	
1- ORIGEN Y COMPOSICION DEL JUGO GASTRICO.....	23
2- ENZIMAS GASTRICAS.....	26
3- MOCO GASTRICO.....	29
4- SECRECION DE ACIDO CLORHIDRICO.....	30
5- CONTROL DE LA SECRECION GASTRICA:	
A) MECANISMOS ESTIMULANTES:	
a) Control vagal	42
b) Gastrina	48
c) Histamina	56
B) MECANISMOS INHIBITORIOS:	
a) Inhibición de origen antral e inhibición de - origen intestinal	58
b) Somatostatina.....	60
c) Otras hormonas.....	63
d) Sistema Histamina-Prostaglandinas y Sistema - Gastrina-Somatostatina.....	66
C) FASES DE LA SECRECION GASTRICA	68
6- SECRECION DE ACIDO Y FLUJO SANGUINEO GASTRICOS.....	72
IV- ETIOPATOGENIA:	
1- ULCERAS DE STRESS:	
A) DEFINICION Y CLASIFICACION.....	77

B) ANATOMOPATOLOGIA.....	80
C) EPIDEMIOLOGIA.....	81
D) FACTORES DE RIESGO.....	84
E) PATOGENESIS:	
a) Presencia de ácido y pepsina.....	89
b) Alteración de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica:.. . . .	
-Ruptura de la "barrera mucosa gástrica".....	90
-Alteración de la capacidad amortiguadora....	95
-Alteración de la capacidad de regeneración del epitelio.....	97
-Alteración de la "citoprotección".....	98
c) Alteración del flujo sanguíneo (isquemia)....	99

2- ULCERA PEPTICA:

A) DEFINICION.....	106
B) EPIDEMIOLOGIA.....	106
C) ANATOMOPATOLOGIA.....	108
D) PATOGENESIS:	
a) Alteración de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica.....	109
b) Presencia de ácido y actividad péptica....	114
c) Alteraciones de la motilidad gástrica....	118
E) FACTORES PSICOLOGICOS.....	119
F) OTROS FACTORES DE RIESGO.....	121

V- BIBLIOGRAFIA.....	124
----------------------	-----

INDICE DE FIGURAS Y CUADROS

FIGURA 1:	DIVISION ANATOMICA DEL ESTOMAGO.....	8
FIGURA 2:	DISTRIBUCION ANATOMICA DE LAS GLANDULAS GASTRICAS.....	10
FIGURA 3:	GLANDULA FUNDICA (diagrama).....	12
FIGURA 4:	CELULA PARIETAL (diagrama).....	14
FIGURA 5:	CIRCULACION GASTRICA.....	18
FIGURA 6:	COMPOSICION ELECTROLITICA DEL JUGO GASTRICO...25	
FIGURA 7:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PRINCIPA- LES MECANISMOS DE CONTROL DE LA CELULA PEP- TICA.....	28
FIGURA 8:	ACTIVACION DE LA $H^+ - K^+$ ATPasa POR LOS SECRE TAGOGOS.....	31
FIGURA 9:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PRINCIPA- LES MECANISMOS DE LA CELULA PARIETAL QUE -- CONTROLAN LA SECRECION DE ACIDO.....	33
FIGURA 10:	ESQUEMA DE LA ACCION DE LA HISTAMINA SOBRE LA CELULA PARIETAL.....	35
FIGURA 11:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL PROBABLE ME- CANISMO DE SECRECION DE HIDROGENIONES.....	37
FIGURA 12:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS MECANIS-- MOS DE SECRECION DE ACIDO CLORHIDRICO.....	38
FIGURA 13:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA POSIBLE -- PARTICIPACION DEL SISTEMA CALCIO-CALMODULI- NA EN LA SECRECION DE ACIDO CLORHIDRICO.....	40
FIGURA 14:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA LOCALIZA-- CION, CARACTERISTICAS Y EFECTOS DE LOS CEN- TROS CEREBRALES GLUCO-DEPENDIENTES QUE CON- TROLAN EL VAGO (GASTRICO) Y FORMAN PARTE -- DEL SISTEMA LIMBICO.....	43
FIGURA 15:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL VAGO GASTRI- CO Y DE LA ACCION SUS TRANSMISORES EFEREN--	

	TES (acetilcolina, bombesina, encefalina).....	45
FIGURA 16:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PRINCIPALES FACTORES QUE CONTROLAN LA LIBERACION DE GASTRINA POR EL VAGO.....	51
FIGURA 17:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS MECANISMOS INTESTINALES DE INHIBICION DE LA SECRECION GASTRICA.....	59
FIGURA 18:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL SISTEMA HISTAMINA-PROSTAGLANDINAS.....	65
FIGURA 19:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DEL SISTEMA GASTRINA-SOMATOSTATINA.....	67
FIGURA 20:	REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA FISIOPATOLOGIA DE LA LESION GASTRICA MUCOSA INDUCIDA POR ACIDO ACETILSALICILICO.....	91
CUADRO 1:	FACTORES ESTIMULANTES E INHIBITORIOS DE LA LIBERACION DE GASTRINA.....	55
CUADRO 2:	INDICE DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE BASE DE ACUERDO AL NUMERO DE FACTORES DE RIESGO PRESENTES Y SU RELACION CON EL SANGRADO POR ULCERAS DE STRESS.....	87
CUADRO 3:	DIAGRAMA DE FLUJO QUE ILUSTRA LA PATOGENESIS DE LAS ULCERAS DE STRESS.....	103
CUADRO 4:	STRESS Y SECRECION GASTRICA.....	120

INTRODUCCION

El sangrado agudo de tubo digestivo alto constituye una entidad frecuente en los pacientes en estado crítico. Puede ser secundario a un padecimiento gastrointestinal (enfermedad ácido-péptica, várices esofágicas) y determinar por sí mismo el ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos, o bien, puede presentarse en el enfermo grave, sin padecimiento gastrointestinal previo, como complicación de su misma enfermedad (1).

De 50 - 15- ingresos hospitalarios por 100,000-habitantes cada año se deben a sangrado agudo de tubo digestivo alto. Aunque el 85% de los episodios de sangrado ceden en forma espontánea, aproximadamente el 15 - 20% de los pacientes requieren cirugía. A pesar de los avances logrados en la comprensión de la patogénesis del sangrado, el desarrollo de métodos sofisticados de diagnóstico y de mejores técnicas de reanimación, la mortalidad por esta causa se ha mantenido alrededor del 10% en los últimos 30 años. Se considera que esto es secundario: 1) a que la misma mejoría obtenida en los métodos de sostén y tratamiento de los enfermos en estado crítico -lo que ha permitido mantenerlos con vida por tiempo más prolongado mientras se resuelve su enfermedad de base - ha favorecido que complicaciones como el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y el sangrado de tubo digestivo alto por úlceras de stress hayan cobrado preponderancia; y 2) a que el número de pacientes, mayores de 60 años, con sangrado agudo del tracto gastrointestinal superior, en quienes la mortalidad arroja cifras particularmente elevadas, se ha incrementado (2) (3).

Las causas de sangrado agudo de tubo digestivo alto son múltiples. Se considera que la úlcera duodenal es responsable del sangrado en 26 - 40% de los casos, la úlcera gástrica en 10 - 15%, la gastritis o erosiones gástricas

agudas en 9 - 20%, las várices esofágicas en 2 - 16%, el -- síndrome de Mallory-Weiss en el 1 - 8% y otras causas en un 7% aproximadamente (2).

Clínicamente, el sangrado se manifiesta por hema temesis o presencia de sangre en el aspirado gástrico, mele na y/o hematoquezia y, cuando es severo, se acompaña de sn tomas y signos de shock. La hematemesis se presenta en la mitad a dos tercios de los pacientes y permite inferir que el sangrado ha ocurrido por arriba del ligamento de Treitz. La melena es casi siempre un signo de sangrado de tubo di gestivo que ocurre por arriba de la válvula ileocecal y se presenta en dos tercios de los pacientes aproximadamente.-- La hematoquezia, el paso de sangre roja brillante a través del recto, indica generalmente que el sangrado ha ocurrido en algún sitio distal al ligamento de Treitz; sin embargo, dado que la sangre debe permanecer en el intestino alrede dor de 8 horas para que se produzca melena, el sangrado rápido al interior del esófago, estómago o duodeno y el aumen to concomitante del tránsito intestinal, condicionan la apa ricin de este signo. Los síntomas y signos de shock dependen de la magnitud del sangrado (1), (4).

Las tres causas más comunes de sangrado agudo de tubo digestivo alto son la úlcera péptica, las erosiones -- gástricas agudas ya sea secundarias a ingesta de alcohol o medicamentos o a stress y las várices esofágicas. Estas entidades son responsables del 90% aproximadamente de todos los casos de sangrado agudo del tracto gastrointestinal superior (4). En nuestro medio, Maldonado MA y Morales Campo rredondo I. encontraron, en un estudio retrospectivo de --- 1007 pacientes que ingresaron a unidades de cuidados inten sivos, que 130 de ellos (11.92%) habfan presentado sangrado de tubo digestivo alto; en 86 pacientes, la causa del san grado fue la gastritis erosiva (66.6%); en 12 pacientes --

(9.2%), las v \acute{a} rices esof \acute{a} gicas; en 2 pacientes (1.5%), la \acute{u} lcera duodenal; en 4 (3.07%), las \acute{u} lceras de stress y en 26 pacientes (20%), otras causas; sin embargo, debe señalar se que, en este estudio, solamente fue posible realizar estudio endosc \acute{o} pico en 12 pacientes (9.2%) (169).

Si excluimos a las v \acute{a} rices esof \acute{a} gicas, que contribuyen en menor proporci \acute{o} n a la aparici \acute{o} n del sangrado agudo del tubo digestivo alto que las otras dos causas mencionadas, aunque no por ello se considere que implican menor riesgo para la vida del paciente, las erosiones g \acute{a} stricas agudas y la \acute{u} lcera p \acute{e} ptica constituyen las dos entidades que con mayor frecuencia condicionan sangrado de la porci \acute{o} n superior del tracto gastrointestinal (1).

Por tal motivo, se consider \acute{o} conveniente revisar los conceptos actuales sobre la fisiolog \acute{i} a de la secreci \acute{o} n g \acute{a} strica de \acute{a} cido y los mecanismos etiopatog \acute{e} nicos de las erosiones g \acute{a} stricas agudas y la \acute{u} lcera p \acute{e} ptica, con la finalidad no s \acute{o} lo de actualizar nuestros conocimientos, sino de poder encuadrar, dentro de un esquema l \acute{o} gico, las modalidades de tratamiento ya conocidas y aqu \acute{e} llas que han surgido en los \acute{u} ltimos a \acute{n} os.

ANATOMIA FUNCIONAL BASICA

ESTRUCTURA DE LA PARED Y LA MUCOSA GASTRICA

La pared del estómago está constituida por cuatro capas que de la superficie peritoneal a la luz son: la serosa, la muscular externa, la submucosa y la mucosa (5).

La túnica serosa está constituida por el revestimiento peritoneal que, en las curvaturas del estómago, se refleja formando los epiplones mayor y menor (6).

La capa muscular está formada por tres tónicas - de músculo liso que, en su conjunto, recubren totalmente al estómago. La más externa, la longitudinal, desde la región cardial, se distribuye caudalmente en sentido paralelo al eje longitudinal del órgano, constituyendo fascículos más robustos a lo largo de la curvatura menor y menos pronunciados en la mayor. La capa circular que recubre a todo el órgano en sentido perpendicular al eje longitudinal, constituye la tónica más continua y uniforme; su espesor aumenta a medida que se aproxima al píloro. Las fibras oblicuas son las más profundas; no se encuentran en la curvatura menor ya que, desde la región cardial, descienden primero en sentido longitudinal revistiendo las caras anterior y posterior del cuerpo gástrico y cambian luego de dirección hacia la curvatura mayor, donde acaban entremezclándose con las fibras circulares. Entre las capas de la muscular externa, se encuentra el plexo mientérico de Auerbach (5),(6).

La submucosa es una capa gruesa de tejido conectivo laxo que se encuentra entre la muscular externa y la mucosa; contiene vasos sanguíneos, linfáticos y diversas células de tejido conectivo, incluyendo mastocitos, y el plexo

submucoso de Meissner; por sus características, permite el libre movimiento de la muscular y la mucosa (5), (6).

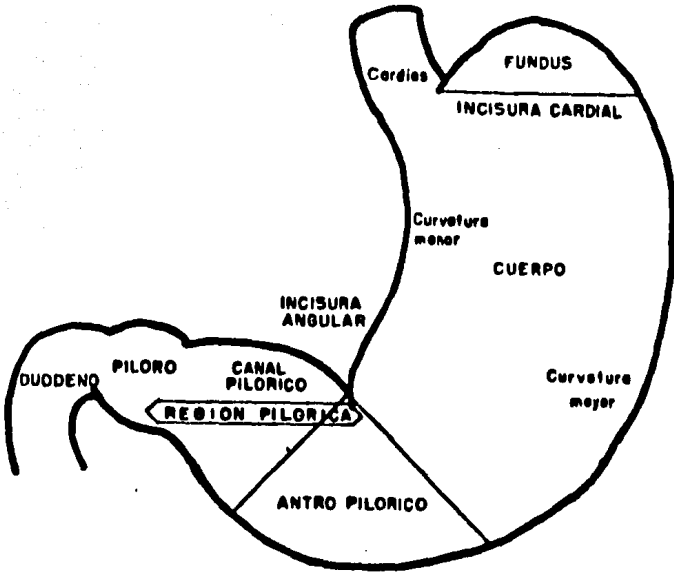
La mucosa constituye el revestimiento interno del estómago; comienza en la zona cardial en una línea irregular (línea Z) que limita a los epitelios poliestratificados del esófago y cilíndrico del estómago; a la visión directa tiene un color rosado; su grosor es de 0.4 - 0.7 mm; está constituida por un epitelio superficial, glándulas secretoras que se encuentran en una matriz de tejido conectivo denominada "lamina propria" y por la "muscularis mucosae", delgada hoja de dos capas que forma el límite inferior de la mucosa (7).

Cuando el estómago está vacío, se observan numerosos pliegues ("rugae gastricae") que son más acusados en la curvatura mayor y en el antro. En la región de la curvatura menor, donde la mucosa se presenta más lisa, los pliegues siguen un trayecto longitudinal formando la llamada "calle del estómago" (magenstrasse). Los pliegues se deben al propio funcionamiento de la mucosa y al grado de contracción de la "muscularis mucosae"; desaparecen con la distensión del estómago (6).

El epitelio superficial es el mismo en toda la superficie del estómago; está formado por una sola capa de células columnares altas que se identifican fácilmente por la presencia de gránulos grandes y densos en el interior del citoplasma, cerca de la superficie de la célula (7).

La superficie de la mucosa gástrica está atravesada por ligeras depresiones lineales en pequeñas áreas poligonales denominadas "areae gastricae" y que confieren a la superficie un aspecto mamilar; estas áreas miden de 1-6 mm de diámetro (8).

DIVISION ANATOMICA
DEL
ESTOMAGO



Tomado de: Hinojosa J, Ponce J, Berenguer J: Anatomofisiología del Tu
bo Digestivo. Medicine 4: 238, 1982.

FIGURA 1

La superficie está cubierta constantemente por una gruesa capa de moco espeso y adherente secretado por las células epiteliales superficiales; el espesor de la capa de moco es variable y va de 0.5 - 2.5 mm; el moco brinda protección mecánica a la mucosa y resiste la digestión ácido-péptica gracias a su capacidad de neutralizar el ácido y adsorber pepsina; 100 ml de moco pueden, en promedio, neutralizar 40 mEq de HCl al 0.1 N. El epitelio superficial regenera rápidamente después de la lesión (7), (8).

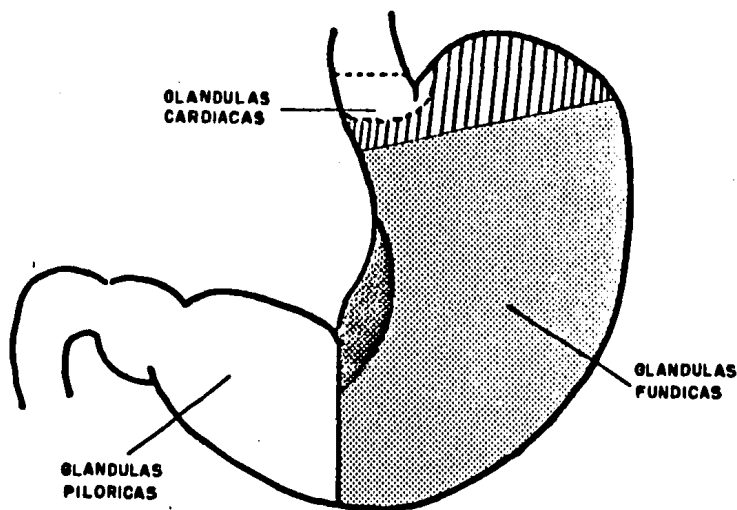
Por debajo de la capa superficial del epitelio, se localizan diversos tipos de glándulas tubulares que muestran variaciones en su estructura y en la composición de sus secreciones en diferentes partes del estómago (8).

Si se retira el moco, se pueden apreciar las fositas gástricas; están separadas unas de otras por una distancia aproximada de 0.1 mm, de tal manera que existen de 90 - 100/mm². En el fondo de cada fosita, se abren de 3 - 7 glándulas gástricas. El revestimiento de las fositas gástricas constituye una continuación del epitelio superficial columnar alto (8).

En base a la distribución de las glándulas gástricas, el estómago puede dividirse en tres regiones: área cardiaca, área fúndica y área pilórica (Figuras 1 y 2) (9).

El área cardiaca es una zona de 1 - 4 cm de ancho, de glándulas mucosas, que rodea al orificio esofágico. El área fúndica o área de las glándulas oxínticas es la más extensa y comprende el 60 - 80% de la superficie mucosa; se encuentra entre el área cardiaca y la pilórica; su límite inferior está dado por una línea diagonal que nace de la "incisura angularis" de la curvatura menor del estómago y se dirige hacia el píloro hasta la curvatura mayor; la -

DISTRIBUCION ANATOMICA
DE LAS
GLANDULAS GASTRICAS



EL ESQUEMA ILUSTRATAMBIEN LA DISTRIBUCION DE LAS CELULAS -
PARIETALES EN EL ESTOMAGO: EN LA ZONA PUNTEADA, LA PROPOR--
CION DE CELULAS PARIETALES ES MAXIMA Y SE TOMA COMO 100%, -
EN EL AREA MAS DENSA DE LA CURVATURA MENOR DE 75%, EN LA --
PORCION RAYADA DEL FUNDUS DE 50% Y EN LA REGION BLANCA (AN--
TROPILORICA) DEL 0 - 1%.

Tomado de: Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Brobeck -
JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. --
Parte 2, Sección 5. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial -
Médica Panamericana, 1982, p. 233.

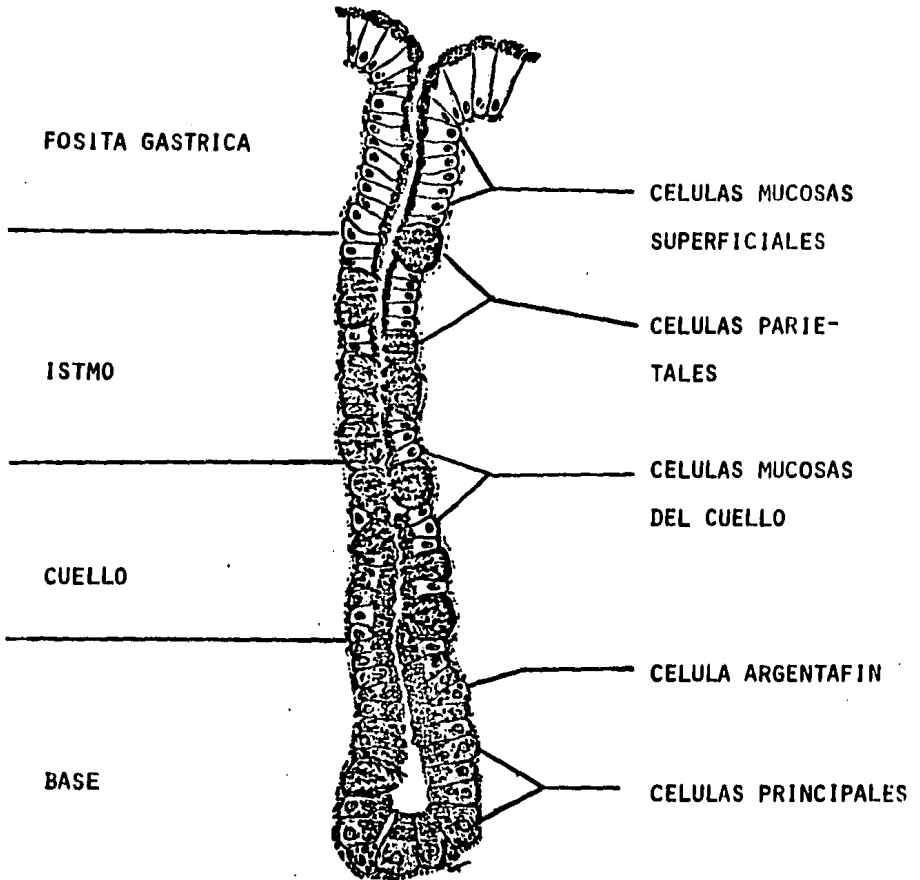
división entre las áreas pilórica y fúndica no está bien establecida, por lo que frecuentemente se le designa como zona de transición en la que se entremezclan los dos tipos de glándulas. El área pilórica comprende del 15 - 20% de la mucosa gástrica y se extiende hasta el píloro (8).

GLANDULAS GASTRICAS

Las glándulas gástricas son estructuras tubulares que se extienden desde el fondo de las fositas gástricas -- hasta la "muscularis mucosae" donde terminan en un extremo bulbar ciego conocido como fondo de la glándula. La porción tubular mayor se denomina cuerpo; el cuello de la glándula conecta al cuerpo con el istmo que se comunica con la cripta gástrica; el número total de glándulas gástricas se ha estimado que alcanza los 35 millones (10).

Cada área de la mucosa gástrica se caracteriza -- por su estructura glandular. Las glándulas cardiacas son -- cortas y tortuosas; están formadas por células mucosas, aunque existen también algunas células pépticas. Las glándulas fúndicas son rectas, delgadas, con luz estrecha; están formadas por tres tipos de células: células mucosas, células pépticas (principales o adelomorfos) y células parietales -- (oxínticas o delomorfos). Las células mucosas pueden dividirse en células del istmo y células del cuello; aun cuando las células del istmo son de tipo mucoso, probablemente secretan muy poco moco; las células del cuello son células secretoras de moco propiamente dichas, pero el moco que secre

GLANDULA FUNDICA
(DIAGRAMA)



Tomado de: Weinshelbaum EI: Applied Anatomy of the Stomach. En Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Sección 5. 3a. edición, Filadelfia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 398.

FIGURA 3

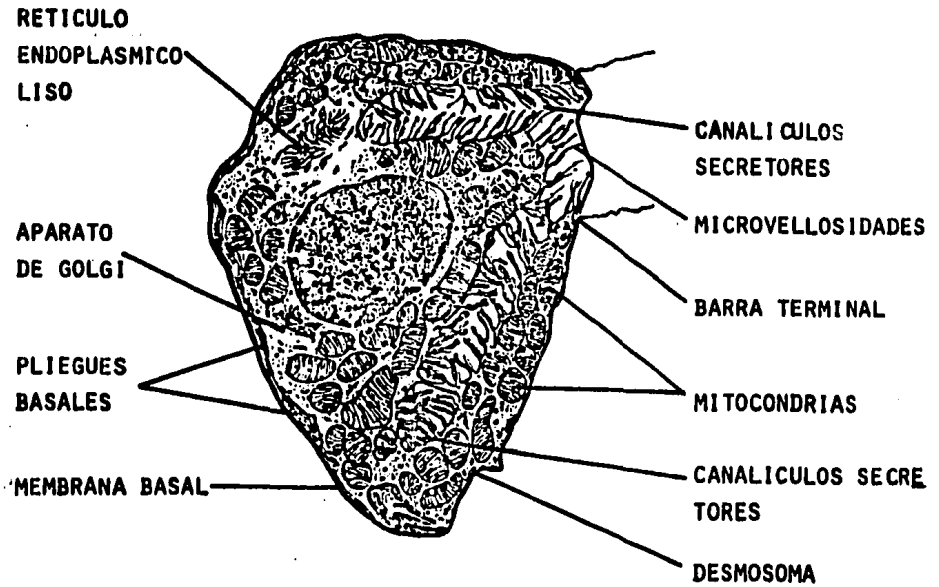
tan es diferente del que producen las células epiteliales - superficiales; el moco de las células del cuello es soluble y constituye parte del jugo gástrico. Las células del cuello y del ítimo tienen, como característica importante, su frecuente mitosis, lo que ha llevado a pensar que pueden evolucionar a células pépticas y reemplazar a las células -- principales (Figura 3) (10).

En la región del cuello de la glándula, se encuentran muchas células parietales; éstas no forman parte de la pared de la glándula, sino que parecen hallarse fuera de la misma, dando a la glándula un aspecto nodular. Las células parietales secretan ácido clorhídrico (HCl) y la mayor parte del agua del jugo gástrico; aun cuando se hallan separadas de la luz de los túbulos por las células principales, - vierten su secreción al lumen por medio de delicados canaliculos que se encuentran entre las células principales; tales canaliculos son prolongaciones de un sistema de canales que se encuentra en el interior del citoplasma de las células parietales. En estado de reposo, se observa en el citoplasma de las células numerosas vesículas transparentes de superficie lisa; durante la actividad, se produce el vaciamiento de este material vesicular (10). Se ha identificado también a las células oxínticas como las productoras del -- factor intrínseco (Figura 4) (6).

El cuerpo de las glándulas, que forma el resto -- del túbulo, está compuesto fundamentalmente por células pépticas; se encuentran también células parietales, pero en -- cantidad decreciente conforme se avanza hacia el fondo del túbulo (10).

En las glándulas fúndicas, se encuentra además -- otro tipo de células, las argentafines, cuya función no está establecida (11), aunque se cree que pueden ejercer al--

LA CELULA PARIETAL



Tomado de: Weinshelbaum EI: Applied Anatomy of the Stomach. En Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Sección 5. 3a. edición, Filadelfia, USA, W.B. - Saunders and Company, 1974, p. 399.

FIGURA 4

gún efecto endócrino o paracrino (12).

Las glándulas pilóricas están localizadas en el área antropilórica, aunque se extienden hasta la zona de -- transición que separa a aquella área de la fúndica. Estas glándulas son más cortas y tortuosas que las fúndicas y están revestidas exclusivamente por células secretoras de moco que se asemejan a las de las glándulas cardíacas; a veces, se observa, en el fondo de las glándulas, alguna célula argentaffn. Las fositas de la región pilórica son más -- profundas. (11).

En los últimos años, se ha demostrado la existencia de las células G y las células D; las primeras predominan en la porción media de las glándulas pilóricas y en sus gránulos citoplasmáticos contienen gastrina (12); las segundas secretan somatostatina y, aunque se les encuentra en toda la mucosa del tubo digestivo, son más abundantes en el -- fundus, el antro y el duodeno (13).

INERVACION DE LAS GLANDULAS GASTRICAS

La mucosa gástrica está inervada por las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. La inervación simpática eferente se origina en las neuronas localizadas en el asta posterior de los segmentos 5o. a 10o. de la médula espinal. Las fibras preganglionares emergen de la médula en las raíces de los nervios espinales anteriores y pasan a los ganglios de la cadena simpática torácica; ---

aquí, algunas establecen sinapsis, pero la mayor parte continúa en los nervios espláncnicos torácicos hasta el plexo celiaco y forman sinapsis con los ganglios que se encuentran dentro de este plexo; a partir de los ganglios celíacos, las fibras postganglionares acompañan a la irrigación vascular arterial del estómago. Las fibras viscerales aferentes siguen el mismo curso que se acaba de describir, pero a la inversa, hasta las células ganglionares de las raíces de los nervios espinales posteriores; las aferentes no forman sinapsis ni se originan en los ganglios simpáticos - (14).

El nervio vago da la inervación parasimpática; alrededor del 90% de las fibras vagales son aferentes y sólo el 10% eferentes o secretomotoras (11). La inervación parasimpática eferente de la mucosa gástrica se origina en el núcleo dorsal del vago en el piso del cuarto ventrículo; -- las fibras preganglionares llegan al estómago vía los nervios vagos derecho e izquierdo; el izquierdo envía fibras preganglionares a la superficie anterior y el derecho a la posterior del estómago; además, ambos vagos envían fibras al plexo celiaco. Las fibras preganglionares parasimpáticas acompañan a la irrigación vascular y a las fibras simpáticas hasta las capas musculares de la pared gástrica para formar sinapsis con las células ganglionares del plexo mientérico de Auerbach y el plexo submucoso de Meissner; las fibras postganglionares que inervan la mucosa son, por ende, muy cortas, en tanto que las preganglionares son muy largas. Las fibras parasimpáticas aferentes tienen sus neuronas en el ganglio plexiforme principalmente; las prolongaciones de estas neuronas aferentes terminan en el centro dorsal del vago, completando así el arco reflejo (14), (Figura 5).

Los vagos son los nervios secretores del estómago; la estimulación de los mismos produce secreción de jugo gástrico

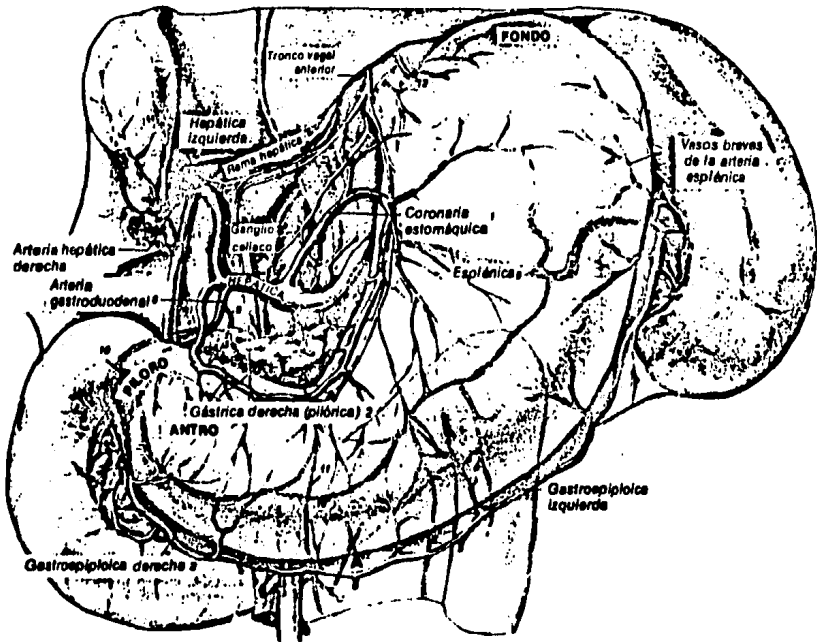
trico fuertemente ácido y rico en pepsina, y liberación de gastrina por la mucosa antral; su efecto es mediado por la acetilcolina; la atropina bloquea los estímulos parasimpáticos postganglionares e inhibe la secreción gástrica estimulada por vfa vagal; las fibras aferentes probablemente intervienen en los reflejos que se originan en el tracto gastrointestinal (14).

La estimulación de la inervación simpática de la mucosa ocasiona la secreción, sobre todo por las glándulas pilóricas, de un jugo mucoide y alcalino que tiene escasa actividad péptica. La respuesta simpática no es afectada por la atropina, pero la anula la ergotamina (paraliza las fibras simpáticas motoras y secretoras); además, la estimulación simpática disminuye el flujo sanguíneo al estómago, relaja la pared gástrica e inhibe la movilidad (14), (15), (16).

RIEGO SANGUINEO Y LINFATICOS DEL ESTOMAGO

El riego sanguíneo del estómago es particularmente rico. Existen muchas variantes en la distribución de los vasos sanguíneos; una de ellas se ilustra en la figura 5. Las arterias que irrigan al estómago son: la arteria gástrica izquierda (o coronaria estomáquica), la gástrica derecha (o pilórica), las arterias gastroepiploicas derecha e izquierda y las arterias gástricas cortas que derivan de la arteria esplénica. Cada una de las tres ramas principales del tronco celiac contribuye al riego sanguíneo gástrico. La gástrica izquierda nace directamente del tronco celiac;

CIRCULACION GASTRICA



Los vasos más importantes son: 1, arteria coronaria estomáquica; 2, arteria pilórica o gástrica derecha; 3, arteria gastroepiploica derecha; 4, arteria gastroepiploica izquierda; 5, arteria esplénica (vasos breves y ramas de la misma) y 6, arteria gastroduodenal. Los vasos restantes están indicados solo con números en la ilustración: 7, arteria pancreaticoduodenal superior, derecha; 8, arteria supraduodenal de Wilkie; 9, arteria retroduodenal; 10, arteria pancreática transversa; 11, arteria pancreática dorsal, y 12, arteria frénica inferior izquierda.

Tomado de: Thompson JC: Estomago y Duodeno. En Sabiston DC (Ed): Tratado de Patología Quirúrgica de Davies-Christopher. Tomo I, Cap 28. 3a. edición, Nueva Editorial Interamericana 1974, p. 768.

la gástrica y la gastroepiploica derechas derivan de la arteria hepática, la segunda de ellas a través de la gastro-duodenal. Estos vasos forman un anillo o círculo anastomótico que rodea al estómago: las ramas descendentes de la gástrica izquierda se unen a las ramas de la gástrica derecha a lo largo de la curvatura menor; las gastroepiploicas derecha e izquierda se anastomosan a lo largo de la curvatura mayor; sólo los vasos gástricos cortos irrigan el fondo del estómago y no forman parte del anillo arterial extramural. Además de las arterias derivadas del tronco celiaco, la porción distal del estómago está irrigada por ramas laterales de la pancreático-duodenal inferior que proviene del tronco mesentérico superior (17), (Figura 5)

Michels estudió el riego sanguíneo del estómago y llamó la atención sobre los posibles riesgos quirúrgicos: en más del 20% de los pacientes, se perdería el riego sanguíneo primario o secundario del lóbulo izquierdo del hígado si se seccionara en su origen la arteria gástrica izquierda (18).

Tras atravesar la capa muscular, las arterias llegan a la submucosa del estómago donde forman una rica red que origina los plexos periglandulares y la red superficial para el epitelio. De los capilares, nacen plexos venosos idénticos a los arteriales que van al plexo submucoso, atraviesan la capa muscular y constituyen los troncos venosos que desembocan en las venas homónimas de las arterias y que corren paralelas a las mismas en la vecindad de la pared gástrica, para después divergir de las arterias y entregar la sangre venosa del estómago en la vena porta (17), (19).

Es importante señalar que existen numerosas comunicaciones anastomóticas tanto en la microrcirculación como en el anillo arterial extramural, lo cual ha hecho posibles

muchos de los procedimientos utilizados en la cirugía gástrica; que la microcirculación gástrica no existe en la región de la curvatura menor, hecho al que se le ha imputado la predilección de las úlceras gástricas por esta zona; que existen numerosos cortocircuitos arteriovenosos en la submucosa que pueden desviar la sangre de la mucosa y de las glándulas gástricas (20)

Los linfáticos emanan de redes mucosas y musculares. Las primeras se forman en la cara superficial de la mucosa, donde se inician por fondos de saco o ampollas que se mejan a las vellosidades del intestino; desembocan en el plexo subepitelial, del cual nacen conductos eferentes que corren por los espacios interglandulares para ir a formar el plexo subglandular; originan verdaderas vainas perivasculares y periglandulares. De la red subglandular, parten conductos eferentes que caminan por la submucosa formando el plexo del mismo nombre; de éste, se desprenden conductos de mayor calibre que atraviesan la capa muscular hasta alcanzar la cara profunda del peritoneo, donde se unen con los linfáticos provenientes de la túnica muscular; éstos se originan de una red nacida en el espesor mismo de dicha túnica. Se constituye finalmente una red subperitoneal cuyas ramas eferentes van a desembocar en los ganglios gástricos (21).

Los ganglios gástricos forman cuatro grupos situados a lo largo del curso de las arterias que irrigan al estómago. Los ganglios gástricos superiores se encuentran a lo largo de la arteria gástrica izquierda sobre la curvatura menor; los gástricos inferiores siguen el curso de la arteria gastroepiploica derecha a lo largo del borde inferior de la curvatura mayor e incluyen a los ganglios subpilóricos en el borde inferior de la unión gastroduodenal. El tercer grupo lo constituyen los ganglios situados a lo largo de las arterias gástricas cortas y la gastroepiploica iz --

quiera más los ganglios que se asocian a la arteria esplénica; los ganglios de este grupo incluyen a los gastroepiploicos izquierdos, los pancreaticolienales y los esplénicos. Estos descansan en los ligamentos gastrocólico y gastroesplénico, en el pedículo del bazo y a lo largo del borde superior del cuerpo y la cola del páncreas. Los ganglios suprapilóricos, en relación con el borde superior de la cabeza del páncreas y la arteria hepática, constituyen el cuarto grupo (20).

Los grupos de ganglios mencionados drenan a los ganglios celiacos que se encuentran en torno al tronco celiaco; de aquí, el drenaje se hace en la "cysterna chyli" a través del tronco linfático intestinal y, posteriormente, en el sistema venoso yugular izquierdo a través del conducto torácico (22).

FISIOLOGIA

ORIGEN Y COMPOSICION DEL JUGO GASTRICO

El jugo gástrico es una mezcla de dos componentes primarios: uno ácido, constituido por la secreción de agua y HCl, producidos por las células parietales, y un componente alcalino, no parietal, semejante en su composición electrolítica al líquido intersticial y constituido además por sustancias heterogéneas y orgánicas secretadas por las células principales; éstas secretan fundamentalmente pepsinógeno que, en presencia de HCl en la luz gástrica, se transformará en pepsina. El otro componente alcalino de la secreción gástrica lo constituye el moco, secretado por las células caliciformes de manera continua, incluso en los estados de reposo; se sabe que su secreción está en gran parte regulada por las prostaglandinas vía adenosinmonofosfato cíclico (AMPC); su función es citoprotectora, impidiendo el efecto lesivo de los iones hidrógeno sobre la mucosa gástrica - (6), (23).

Junto a estos dos elementos alcalinos del jugo gástrico (pepsina y moco), existen sustancias de los grupos sanguíneos A, B y unas sustancias H que son precursoras de las otras dos. Las células parietales secretan, además del agua y el HCl, una mucoproteína, el factor intrínseco de Castle (6), (23).

El volumen del jugo gástrico secretado por el hombre en un período de 24 horas es de 1200 - 1500 ml. La cantidad varía de acuerdo con la dieta y con otros estímulos que provocan la secreción gástrica. El jugo gástrico humano, recolectado tras un período de 12 horas de ayuno, tiene una concentración de ácido de 40 - 60 mEq/l, un pH de 0.9 - 1.2

y una densidad de 1002 - 1004; con estimulación con histamina, 1 gramo de mucosa, en el hombre, puede producir 1 mEq de HCl por hora (23).

La acidez y la composición de electrolitos varían en forma considerable conforme a la tasa de secreción. El ión hidrógeno (H^+) es secretado por la célula parietal hacia el jugo gástrico a una concentración de 160 - 170 mEq/l, concentración que frente a la del plasma es de 3:1 millones aproximadamente. El principal anión secretado es el cloruro (Cl^-) y, cuando la acidez es baja, el otro catión es el sodio (Na^+); siempre se encuentra Na^+ y potasio (K^+); puede detectarse bicarbonato (HCO_3^-) en una concentración hasta 25 mN. Gracias a estudios por computación, se ha llegado a determinar la composición electrolítica de las secreciones parietales y no parietales (Figura 6) (23), (24).

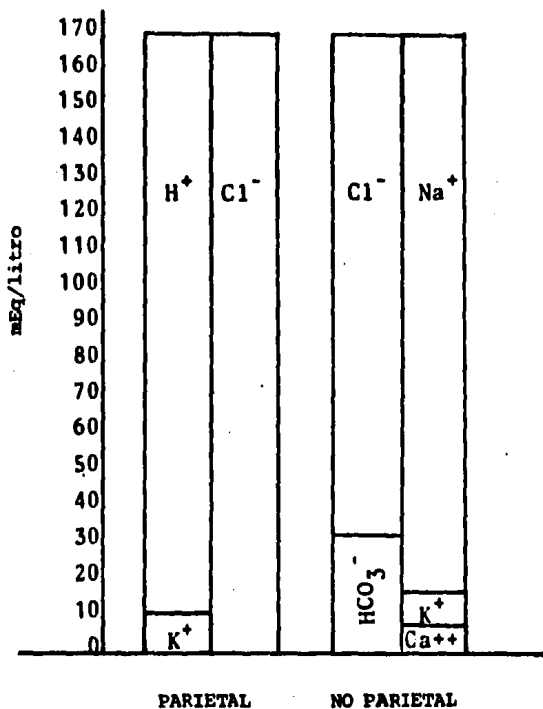
Los iones cloruro que acompañan a los hidrogeniones en el jugo gástrico no son transportados pasivamente -- por los H^+ ; dos hechos importantes señalan que el Cl^- es secretado por un mecanismo activo que consume energía:

1) El Cl^- es transportado contra un gradiente de concentración, desde una concentración plasmática de alrededor 110 mEq/l hacia una concentración en el jugo gástrico hasta de 166 mEq/l.

2) El Cl^- es transportado contra un gradiente electroquímico, ya que la superficie luminal de la mucosa gástrica es negativa en relación con la superficie serosa, existiendo una diferencia de potencial de 30 - 50 mv.

Se considera, por ende, que el Cl^- del HCl es secretado por una "bomba de cloruro" acoplada con una "bomba de hidrogenión" (6), (23).

COMPOSICION ELECTROLITICA
DEL
JUGO GASTRICO



Tomado de: Ivy AC y col: Peptic Ulcer. New York: Blackis-
ton and Company, 1950.

FIGURA 6

ENZIMAS GASTRICAS

Las pepsinas constituyen las principales enzimas proteolíticas del jugo gástrico; son sintetizadas en su forma inactiva -pepsinógenos- en las células principales del área fúndica y en algunas células de las glándulas pilóricas; el pepsinógeno se almacena en gránulos en el citoplasma de las células; al ser secretado el pepsinógeno, el ácido lo convierte en pepsina proteolíticamente activa; la pepsina misma activa a más pepsinógeno, de tal manera que el proceso se torna autocatalítico. Los pepsinógenos son estables en una solución neutra; las pepsinas son activas en medio ácido y se inactivan en medio neutro o alcalino. Existen dos pH óptimos para la digestión proteica en el hombre: pH= 2.0 y pH= 3.2. La pepsina digiere las proteínas atacando las uniones peptídicas en las que los grupos amino están unidos a aminoácidos aromáticos; los productos constan fundamentalmente de proteosomas y peptonas y relativamente pocos aminoácidos y polipeptidos (24).

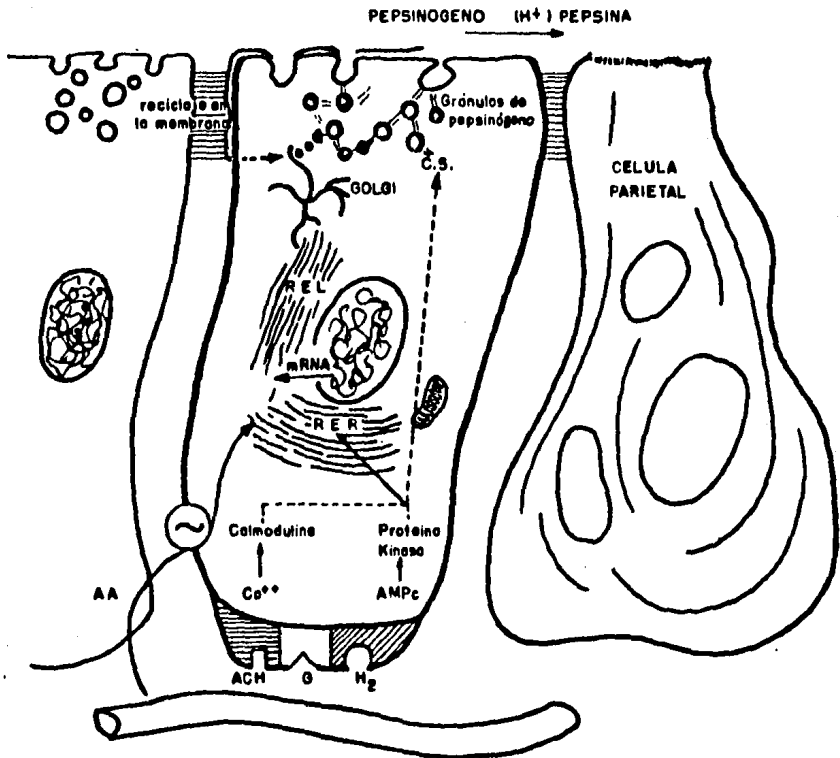
Por análisis electroforético, se han identificado siete tipos diferentes de pepsinógeno en la mucosa gástrica humana; éstos se dividen en dos grupos inmunológicamente no relacionados: grupo I, constituido por los pepsinógenos 1 a 5, y grupo II, formado por los pepsinógenos 6 y 7; los pepsinógenos, dentro de cada grupo, son similares desde el punto de vista inmunológico. Los pepsinógenos del grupo I se encuentran en la mucosa de las glándulas fúndicas en las células pépticas y en las células mucosas del cuello de dichas glándulas; los del grupo II se encuentran en la mucosa fúndica, pilórica y duodenal; ambos grupos pueden encontrarse en la sangre, pero sólo los del grupo I aparecen en la -

orina como uropepsinógeno. Cada uno de los diferentes tipos de pepsinógeno se transforma en una pepsina distinta; las pepsinas del grupo II son menos resistentes al calor, más resistentes al álcali y su pH óptimo es más alto que las del grupo I; las pepsinas del grupo II no hidrolizan el compuesto sintético N-acetil-L-fenilalanil-L-diidotirosina, lo que ha servido para medir la actividad del grupo I. Se ha reportado la existencia de polimorfismo genético para los pepsinógenos del grupo I; aproximadamente el 14% de la población blanca, no ulcerosa, carece de pepsinógeno 5, y esta diferencia se hereda como un rasgo autosómico recesivo (25), (26).

La célula péptica es similar a otras células secretoras de enzimas en su organización celular; posee un retículo endoplásmico denso en el que se sintetiza una proteína (pepsinógeno) y a través del cual dicha proteína es transportada al aparato de Golgi en donde es encapsulada. Los gránulos se acumulan en la porción apical de la célula; el pepsinógeno es secretado por fusión de la membrana de los gránulos con la membrana celular y apertura de la vesícula hacia la luz. Una vez descargado el pepsinógeno, la envoltura granular es probablemente reciclada a través de la membrana celular hacia el aparato de Golgi (27).

La célula péptica responde a tres estímulos: acetilcolina, gastrina e histamina; la secretina inhibe la secreción gástrica de ácido, pero estimula la de pepsinógeno. Las funciones de la célula péptica y las de la célula parietal están probablemente coordinadas a través de las brechas de unión que las conectan y, a la mayoría de los estímulos, responden en forma sincrónica. Se considera que los transductores o segundos mensajeros intracelulares son probablemente los mismos que para la célula parietal (Figura 7) (27).

CELULA PEPTICA



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PRINCIPALES MECANISMOS DE CONTROL DE LA CELULA PEPTICA. REL: RETICULO ENDOPLASMICO LISO, RER: RETICULO ENDOPLASMICO RUGOSO, CS: CITOESQUELETO, AA: AMINOACIDOS, RNA_m: RNA MENSAJERO.

Tomado de: Hirschowitz BI: Towards a rational treatment of duodenal ulcer. S A Medical Journal 65: 992, 1984.

La secreción gástrica, en respuesta a una comida, muestra una concentración máxima de pepsina en la primera hora; a medida que aumenta el volumen del jugo gástrico, disminuye la concentración de la misma; durante las últimas etapas de la digestión, cuando el volumen del jugo gástrico disminuye, la concentración de pepsina aumenta. Dado que la pepsina es un producto preformado y no puede ser elaborado con la misma rapidez con que es secretado, se produce, durante el período inicial de la secreción gástrica, una depleción de las reservas celulares de pepsinógeno; sin embargo, el estímulo prolongado de la secreción gástrica no provoca la desaparición de la actividad péptica del jugo gástrico. Existe una pequeña secreción basal, continua, de pepsinogeno (25) - (28)

Además de la pepsina, existen en el jugo gástrico otras enzimas: lipasa, lisozima, ureasa, gelatinasa y anhidrasa carbónica. La anhidrasa carbónica se encuentra en pequeñas cantidades en el jugo gástrico y se considera que su presencia se debe a la desintegración de las células descamadas del epitelio superficial; existe, además, una alta concentración de anhidrasa carbónica en las células parietales donde desempeña un papel importante en la formación del HCl (28).

MOCO GASTRICO

El moco es un material gelatinoso que recubre la mucosa gástrica; está formado por macromoléculas que inclu--

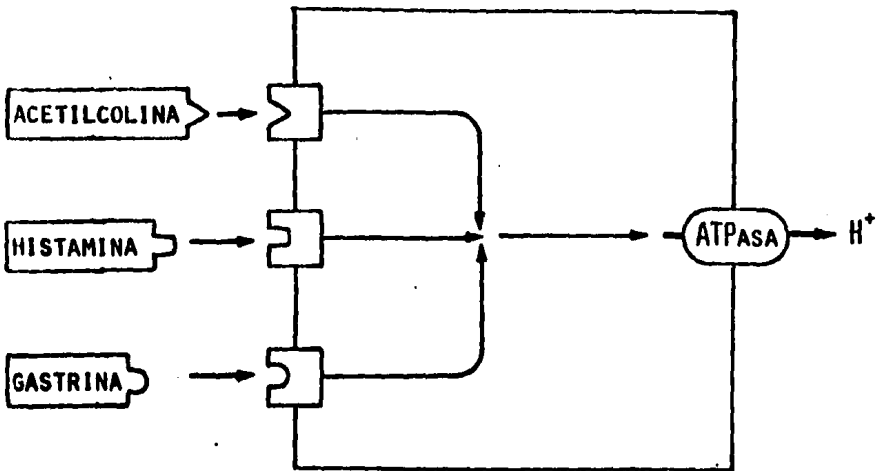
yen glucoproteínas, proteínas, mucopolisacáridos y sustancias de grupo sanguíneo. Existen dos tipos de moco: el visible que es secretado por las células del epitelio superficial, y es espeso, viscoso y gelatinoso; forma una capa transparente sobre la superficie de la mucosa gástrica de 2 - 3 mm de espesor; la secreción de moco es estimulada por sustancias químicas (alcohol y otras) o por estímulos táctiles como la fricción; el moco soluble o transparente es secretado por las glándulas cardíacas y pilóricas y también por las células mucosas del cuello de las glándulas fúndicas. La estimulación vagal provoca la secreción de mucina por las células especializadas de los túbulos; la mucina es un complejo glucoproteico con poder acidorreductor pobre, pero capaz de inhibir la actividad péptica (28), (29), (30).

El recubrimiento de moco forma una barrera uniforme que reduce la difusión de H^+ y pepsina; el bicarbonato, secretado también por las células del epitelio superficial, penetra y queda, en parte, atrapado dentro de esta capa de moco (26), (30).

SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO

Se desconoce, hasta el momento, la manera exacta en que la célula parietal secreta ácido clorhídrico (HCl) (27), (31), (32). La célula parietal posee características -- que la distinguen de otras células endocrinas: tiene mayor cantidad de mitocondrias que cualquier otra célula, su tasa

CELULA PARIETAL



EL ESQUEMA ILUSTRAN COMO LOS SECRETAGOGOS ESTIMULAN A LA CELULA PARIETAL POR TRES VIAS INICIALES DIFERENTES QUE CONVERGEN, PARA LA SECRECION GASTRICA DE ACIDO, EN LA ACTIVACION DE LA H⁺- K⁺ATPASA.

Tomado de: Gardner JD: Pathophysiology, pp. 59-61. En Jensen - RT, moderador. Zollinger-Ellison Syndrome: current concepts -- and management. Ann Intern Med 98 (1): 59-75, 1983.

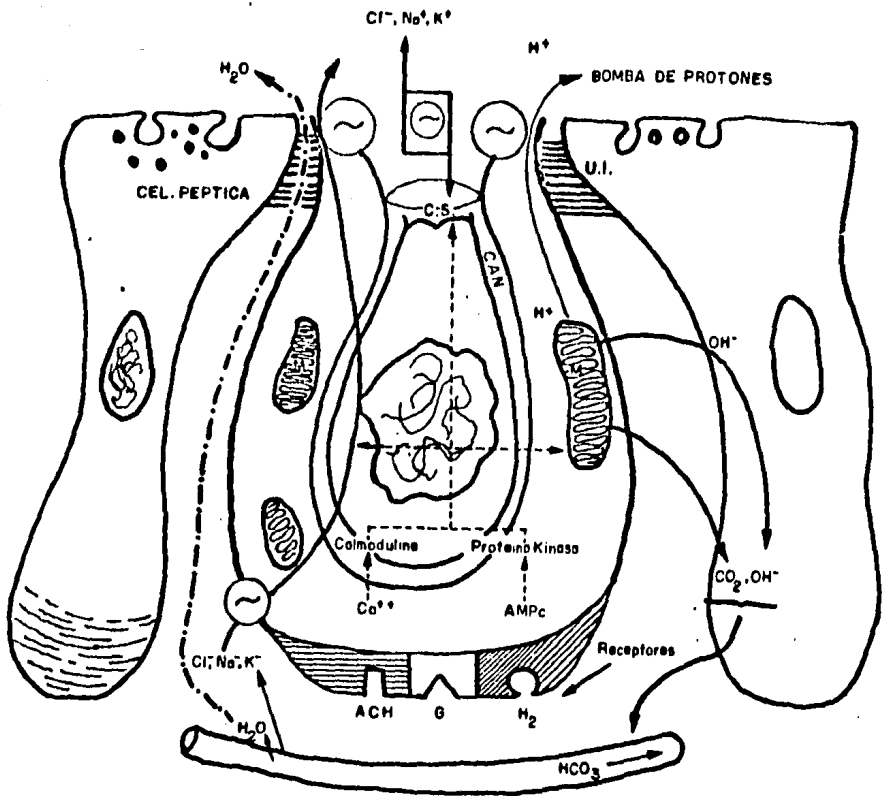
de metabolismo es la más alta, presenta casi toda su estructura interna a la superficie luminal por medio de un extenso sistema de canalículos intracelulares, tiene la capacidad de secretar H^+ a una concentración que es 1 - 3 millones de veces superior a la existente en el citoplasma de la célula o en la sangre, posee un sistema único de bomba de protones, la $H^+ - K^+$ adenosintrifosfatasa ($H^+ - K^+$ ATPasa) y muestra cambios morfológicos espectaculares antes de secretar (27).

Los tres secretagogos hasta ahora conocidos son: la acetilcolina, gracias a la cual se ejerce un control nervioso de la secreción; la gastrina, que brinda control endócrino y paracrino; y la histamina, que actúa como transmisor local intramucoso y brinda control paracrino (6), (27), (32).

El mecanismo celular por el que los secretagogos desencadenan la respuesta de la célula parietal se ha elucidado sólo parcialmente; en la actualidad, se cree razonable que la histamina aumenta la secreción ácida por activación de la adenilciclase, aumentando así la concentración intracelular de AMPc, y se cree que la acetilcolina y la gastrina ejercen su acción a través de un mecanismo que involucra al calcio (Ca^{++}) (32); en opinión de Hirschowitz, la acción de la gastrina semeja a la de la histamina más que a la de la acetilcolina, pero es muy sensible a la atropina (27).

Aunque los mecanismos de acción celular de la acetilcolina, la histamina y la gastrina parecen tener pasos de iniciación diferentes, cada una de las vías converge, para su efecto estimulante de la secreción de H^+ , en la activación de la $H^+ - K^+$ ATPasa localizada en la membrana celular (figura 8) (32).

CELULA PARIETAL



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PRINCIPALES MECANISMOS DE LA -
 CELULA PARIETAL QUE CONTROLAN LA SECRECION DE ACIDO. UI: UNIONES
 INTERCELULARES, CS: CITOESQUELETO, CAN: CANALICULO, M: MITOCON-
 DRIA.

Tomado de: Hirschowitz BI: Towards a rational treatment of duodenal ulcer. -
 S A Medical Journal 65: 991, 1984.

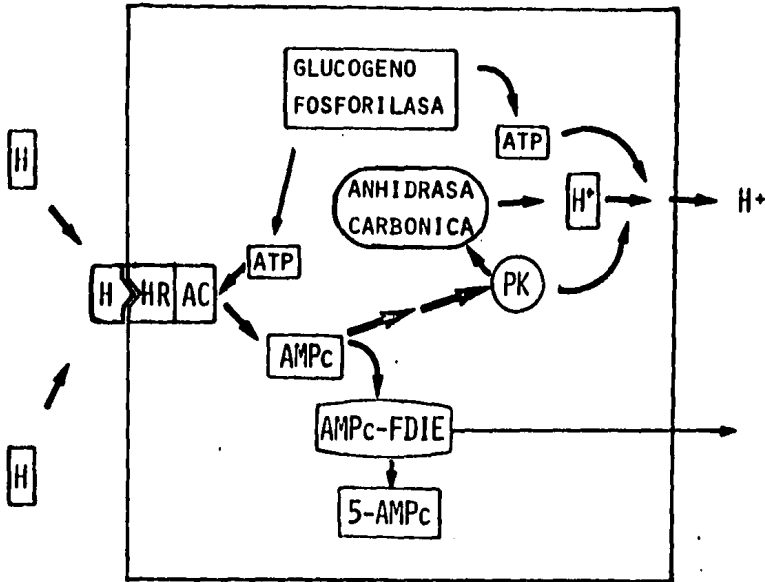
FIGURA 9

La acción de la histamina, la hipoglucemia y la estimulación vagal incluye cambios tanto funcionales como estructurales. Antes de que se inicie la secreción de ácido, ocurren profundos cambios morfológicos en la célula parietal; en los primeros 5 - 10 minutos de haber comenzado una infusión de histamina, las tubulo-vesículas se transforman en microvellosidades; éstas aparecen en el sistema de canales que se dilata y ocupa entonces la mayor parte de la célula, ofreciendo una área secretora de $20,000 \text{ cm}^2/\text{cm}^3$ de célula; las mitocondrias que probablemente regeneran la ATPasa requerida para el proceso de secreción, se aproximan a la superficie secretora o a la membrana basolateral a través de la cual ingresan el Na^+ , el K^+ y el Cl^- provenientes del líquido extracelular. Los cambios morfológicos se consideran secundarios a la activación del AMPc que, a su vez, activa a una proteína-kinasa (fosforilación) y, finalmente, son efectuados por el citoesqueleto de la célula (27), (33).

El ácido, en última instancia, es el resultado de la hidrólisis metabólica del agua; por cada H^+ secretado, un HCO_3^- regresa al líquido intersticial y de ahí a la sangre. El transporte de Cl^- al interior de la célula se realiza en gran parte por intercambio con HCO_3^- . El transporte del H^+ a través de las microvellosidades de la membrana de la célula parietal depende de la $\text{H}^+ - \text{K}^+$ ATPasa. En base al estudio de las vesículas de la membrana de la célula parietal, se piensa que el K^+ es secretado junto con el Cl^- y, entonces, el K^+ es intercambiado por el H^+ . Este último paso de la secreción de H^+ , en el que participa la $\text{H}^+ - \text{K}^+$ ATPasa, ha brindado la excelente oportunidad de controlar la secreción gástrica de ácido sin afectar otras funciones celulares (benzoimidazoles) (Figura 9) (27).

Dousa y col., considerando a la histamina como el mediador común de la secreción gástrica de ácido, propusie-

HISTAMINA



ESQUEMA DE LA ACCION DE LA HISTAMINA SOBRE LA CELULA PARIETAL. H: HISTAMINA. HR: RECEPTOR H2. AC: ADENILCICLASA. PK: PROTEINAKINASA. AMPc-FDIE: FOSFODIESTERASA DE AMPc.

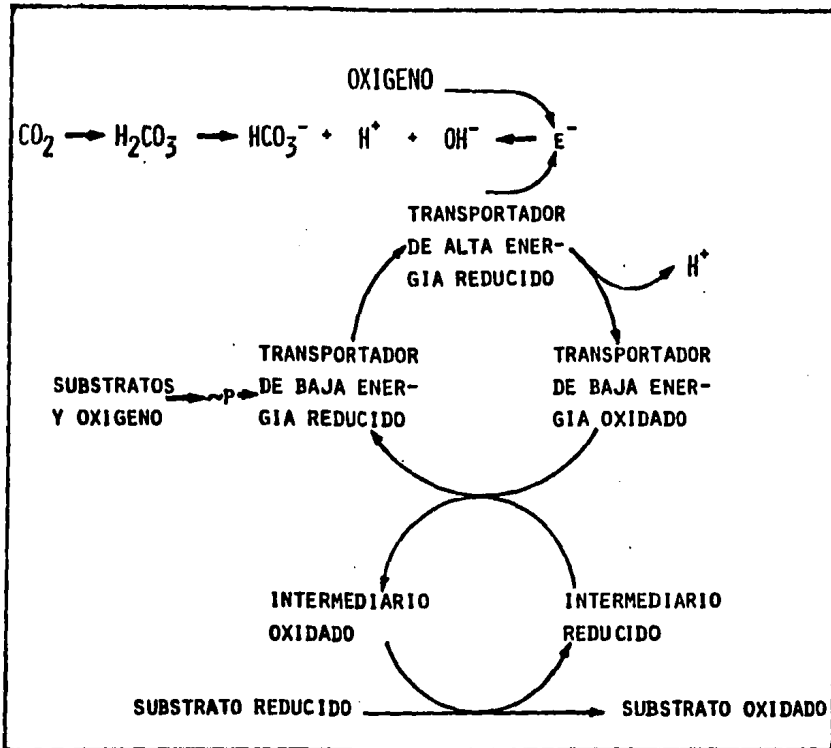
Tomado de: Douss TP, Dozois RR: Interrelationships between Histamine, Prostaglandins and Cyclic AMP in Gastric Secretion: A Hypothesis. Gastroenterology 73 (4): 905, 1977.

ron la siguiente hipótesis: la histamina, al interactuar -- con el receptor H_2 en la membrana celular, activa a la adenilciclase dando lugar a la formación de AMPc; éste activa a una proteína-kinasa (PK) --uno o varios tipos de PK pueden ser activados-- y la PK fosforila a las proteínas involucradas en la secreción transmembrana del H^+ ; a su vez, por fosforilación, la PK activa también a la anhidrasa carbónica y facilita la generación de H^+ a partir del ácido carbónico - (H_2CO_3); ambos procesos promueven la secreción de HCl en la luz de la mucosa gástrica; el AMPc es degradado por la --- AMPc-fosfodiesterasa y, en cierta cantidad, escapa hacia la luz del estómago (Figura 10) (34).

Lo anterior, no difiere en gran manera de lo señalado por Davenport en 1957: "Creo que el proceso secretor es una oxidación y reducción cíclicas. Una molécula transportadora, en el interior de la célula, se combina con fosfato de alta energía. El producto es oxidado y la energía contenida en él se disipa en el transporte del protón (H^+) recién liberado contra un gradiente de concentración en el jugo gástrico. Entonces, el transportador es reducido por el substrato y está listo para volver a ingresar al ciclo. Por cada protón (H^+) secretado, un electrón debe ser captado por el oxígeno y el pH de la célula debe conservarse por neutralización intracelular usando el mecanismo del anhídrido carbónico que proviene del metabolismo celular: o de la sangre; interviene la anhidrasa carbónica que ocupa una posición periférica; allí existe una enzima que se comporta como la -- succino-oxidasa y es probable que sea fundamental un compuesto sulfhidrilo". En las figuras 11 y 12 se ilustran los conceptos de Davenport (31).

Otro de los transductores celulares o segundos -- mensajeros que median la respuesta celular a las hormonas -- es el calcio (Ca^{++}). Diversos neurotransmisores (5-hidroxi-

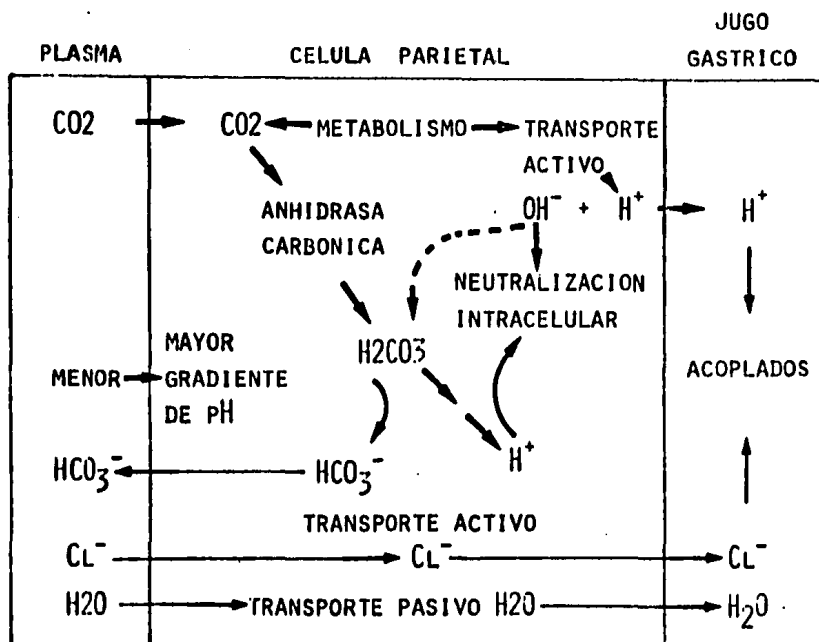
SISTEMA DE TRANSPORTE ACTIVO DE H⁺



ESQUEMA DEL PROBABLE MECANISMO DE SECRECION DE H⁺ QUE ILUSTRAS 4 PARTES ESENCIALES DEL MISMO: A) GENERACION DE UNIONES -- FOSFATO DE ALTA ENERGIA A PARTIR DE SUBSTRATO Y O₂, B) OXIDO-- REDUCCION CICLICA QUE GENERA H⁺, C) EXTRACCION DE ELECTRONES-- DE OXIGENO, D) NEUTRALIZACION INTRACELULAR POR CO₂.

Tomado de: Davenport HW; Metabolic Aspects of Gastric Acid Secretion. En - Murphy QR (Ed): Metabolic Aspects of Transport across Cell Membranes. Madison: Univ. Wisconsin Press, 1957, p. 295-302.

MECANISMOS DE SECRECION
DE
ACIDO CLORHIDRICO



EL ESQUEMA ILUSTR LA PARTICIPACION DEL CO_2 EN LA NEUTRALIZACION INTRACELULAR DURANTE LA SECRECION DE HCl . ILUSTR TAMBIEN EL TRANSPORTE ACTIVO DE H^+ , EL TRANSPORTE ACTIVO DE Cl^- Y EL TRANSPORTE PASIVO DE AGUA.

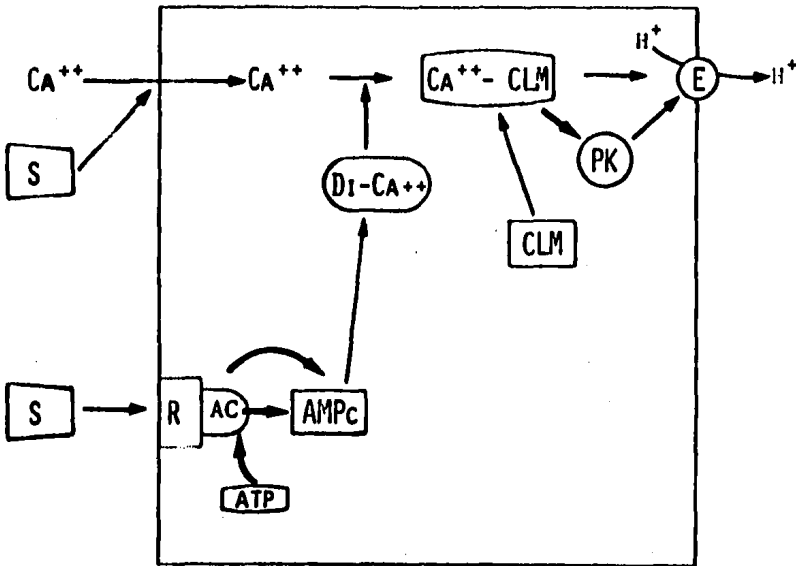
Tomado de: Davenport HW: Physiology of the Digestive Tract. 2a. edición, Chicago:Year Book, 1961.

FIGURA 12

triptamina, acetilcolina), así como el ionóforo A23187 aumentan la concentración citosólica de Ca^{++} favoreciendo su ingreso del espacio extracelular al intracelular. Se ha demostrado que diversos secretagogos, además de provocar un aumento en el nivel intracelular de AMPc, inducen también un aumento de la concentración citosólica de Ca^{++} ; este Ca^{++} proviene de los depósitos intracelulares donde normalmente se almacena (mitocondrias, retículo endoplásmico) y de donde es liberado por acción del AMPc sobre dichos depósitos. El aumento en la concentración del Ca^{++} intracelular lleva a la formación del complejo calcio-calmodulina que actúa sobre una proteína de la membrana que funge como efector de la secreción o sobre alguna kinasa que, a su vez, activa al efector. Entre los procesos celulares regulados por la calmodulina, se mencionan: metabolismo de los nucleótidos cíclicos, fosforilación de membranas, unión y separación de microtúbulos, metabolismo del glucógeno y flujo de calcio - entre otros. Esta teoría implica que el Ca^{++} es el mediador intracelular común en el proceso de la secreción (35), (36), (37). (Figura 13).

De Robertis y De Robertis y Bourne HL reportaron que los efectos de la acetilcolina al interactuar con los receptores muscarínicos, los de la histamina con los receptores H_2 y los de la noradrenalina con los receptores alfa, están mediados por el guanosin-monofosfato cíclico (GMPC) - (38), (39). Wilson y col. encontraron aumento del GMPC en la mucosa gástrica en respuesta a la estimulación con histamina y acetilcolina, y aumento del AMPc tras la administración de prostaglandina E_2 y secretina (40). Frecuentemente, los efectos del GMPC se oponen a los del AMPc intracelular (41); no obstante, los estudios de diversos autores señalan que el AMPc es el mediador intracelular al menos para la histamina (27), (32), (34), (40), (42).

SISTEMA CALCIO-CALMODULINA



S: SECRETAGOGO, R: RECEPTOR, AC: ADENILCICLASA, AMPc: ADENOSIN-MONOFOSFATO CICLICO, DiCa⁺⁺: DEPOSITOS INTRACELULARES DE CALCIO, CLM: CALMODULINA, Ca⁺⁺-CLM: COMPLEJO CALCIO-CALMODULINA, PK: PROTEINACINASA, E: EFECTOR.

Tomado de: Ilundain A, Naftalin RJ: La Secreción Intestinal. En Investigación y Ciencia, edición en español de Scientific American, No. 72, Barcelona, España, Edit. Prensa Científica S.A.,-- 1982, p. 81.

Cualesquiera que sean los mediadores intracelulares que acoplan la estimulación con la secreción, parece ser, como se mencionó previamente, que todos convergen en la activación de la H^+ - K^+ ATPasa localizada en la membrana celular (27),(32).

A esta bomba de protones (H^+), se encuentra acoplada una bomba de Cl^- (6),(23). Se calcula que el costo energético de la secreción de HCl es de 100,000 calorías-gramo por molécula gramo de ácido. La energía se obtiene de la oxidación probablemente de la glucosa y requiere de la activación de las enzimas que normalmente participan en dicho proceso (31).

Una vez secretados los H^+ , la mucosa gástrica sirve para contenerlos y ofrece una barrera a la difusión de los mismos fuera del lumen y a la difusión de Na^+ desde el líquido intersticial hacia la luz gástrica. Davenport dio el nombre de "Barrera Mucosa Gástrica" a esta propiedad de la mucosa; dicha barrera es mayor en el fondo, menos limitativa en el antro y menos aún en el duodeno (31).

Además de HCl, las células oxínticas secretan la mayor parte del agua del jugo gástrico; se considera que fluye osmóticamente como consecuencia de la secreción de H^+ y Cl^- (transporte pasivo) (10),(31).

La secreción de Cl^- , contra un gradiente de concentración, crea una diferencia de potencial transmucosa que hace que la superficie mucosa del estómago, en relación con la superficie serosa, sea negativa. Las diferencias de potencial en diversos segmentos del tracto digestivo son: esófago = -15, cuerpo del estómago = -14, antro = -35, duodeno = +1.8 milivoltios. Durante la secreción, la diferencia de potencial disminuye. La membrana basal de las células epite--

liales también contribuye al potencial negativo que existe en la superficie luminal de la mucosa; el interior de las células de la mucosa gástrica es más negativo que el líquido extracelular, pero la luz gástrica lo es aún más (43).

CONTROL DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

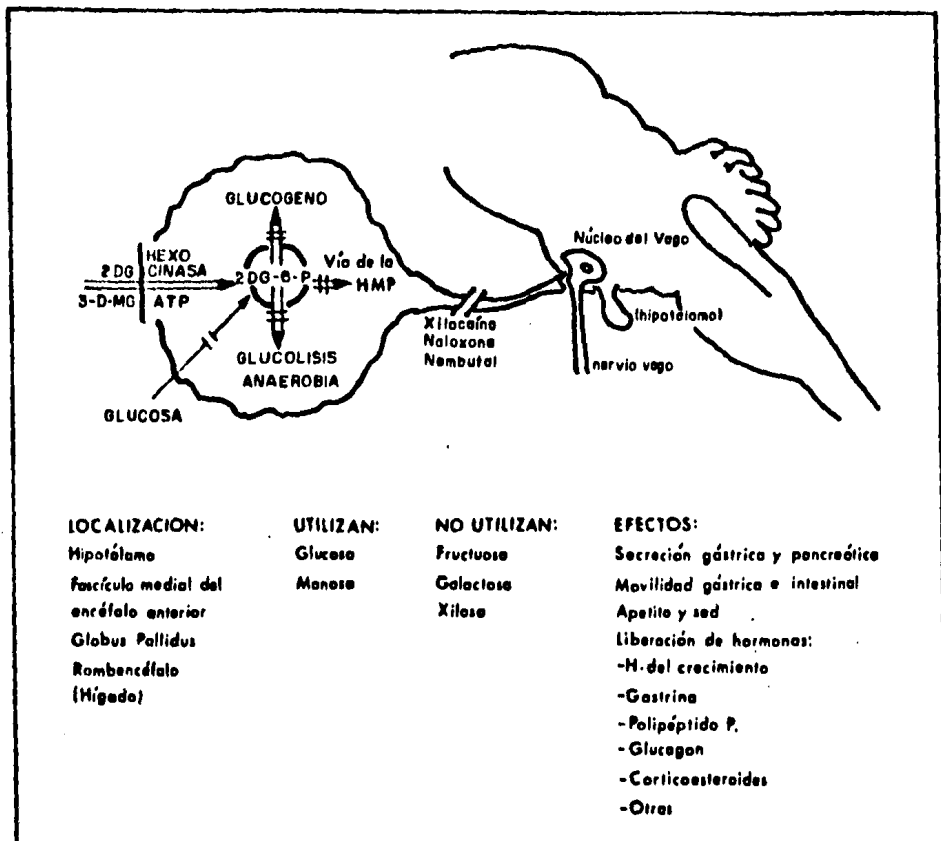
Mecanismos tanto nerviosos como humorales controlan la secreción gástrica; unos son estimulantes e involucran fundamentalmente al vago, la gastrina y la histamina; otros son inhibitorios y pueden clasificarse, en forma general, en mecanismos inhibitorios de origen antral y mecanismos inhibitorios de origen intestinal, e involucran la presencia de ácido, grasas y otras sustancias en el antro gástrico o en el intestino, así como la acción de diversas hormonas (6), (27), (44).

MECANISMOS ESTIMULANTES

CONTROL VAGAL

El nervio vago, mediador de la fase cefálica de -

GLUCOPRIVACION CEREBRAL



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA LOCALIZACION, CARACTERISTICAS Y --- EFECTOS DE LOS CENTROS CEREBRALES GLUCO-DEPENDIENTES QUE CONTROLAN - EL VAGO (GASTRICO) Y FORMAN PARTE DEL SISTEMA LIMBICO. 2-DG: 2-DEOXI-D-GLUCOSA, 3-O-MG: 3-O-METILGLUCOSA, HMP: HEXOSA MONOFOSFATO.

Tomado de: Hirschowitz BI: Towards a rational treatment of duodenal ulcer. S A Medical Journal 65: 988, 1984.

la secreción gástrica, constituye la vía por la que el cerebro integra y regula dicha función. El 90% de las fibras vagales son aferentes y poco se conoce de las funciones de -- las mismas, pero se cree que intervienen en los reflejos -- que se originan en el tracto gastrointestinal (14); del otro 10% de las fibras del vago, que son eferentes, se conoce la mayoría de sus acciones (27).

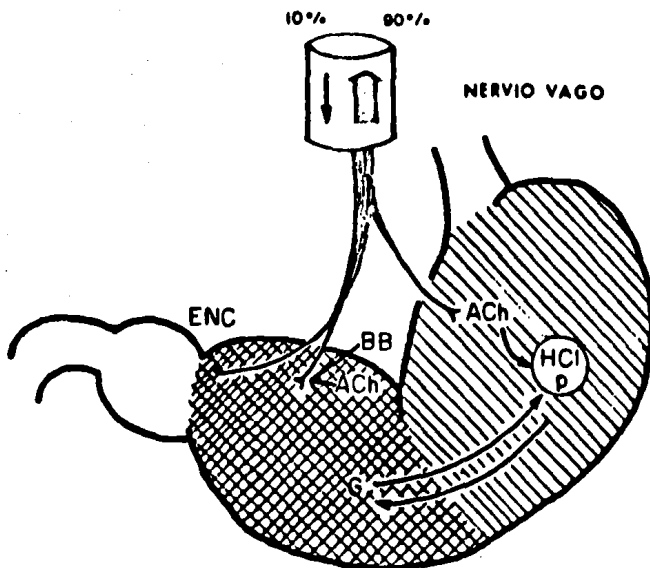
Los núcleos secretomotores del vago, en el hipotálamo centromedial, pueden ser activados por diversos estímulos tanto condicionados (apetito, hábitos) como incondicionados (hambre, glucoprivación, stress) que actúan sobre receptores localizados en el sistema límbico (27).

El reflejo condicionado, ejemplificado inicialmente por Pavlov, se produce ante la vista, el olor o la imagen mental de los alimentos. El mejor ejemplo de reflejo incondicionado es la glucoprivación cerebral que probablemente actúa por las mismas vías que el reflejo condicionado -- (27), (45).

La glucoprivación - inducida por hipoglucemia insulínica o mediante la administración de análogos no metabolizables de la glucosa como la 2-deoxi-d-glucosa - estimula la secreción de ácido y pepsina, la actividad motora del antro (funciones que pueden ser bloqueadas por la atropina) y libera gastrina por una vía que es sólo parcialmente bloqueada por la atropina (Figura 14) (27).

La alimentación fingida, menos potente que la glucoprivación, induce también la secreción gástrica; sin embargo, la respuesta a la alimentación fingida se puede bloquear elevando los niveles sanguíneos de glucosa; se considera, por ende, que una parte de este sistema está controlada por la glucosa o que este sistema está integrado parcial

VAGO GASTRICO



EL 90% DE LAS FIBRAS DEL VAGO SON AFERENTES Y SOLO EL 10% EFERENTES. LOS TRANSMISORES EFERENTES INCLUEN A LA ACETILCOLINA (ACH) QUE ACTUA EN EL FUNDUS PARA LA SECRECION DE HCL Y PEPSINA (P); ESTA ACTUA CONJUNTAMENTE CON LA BOMBESINA (BB) PARA LA LIBERACION DE GASTRINA (G); LA ENCEFALINA (ENC) ES, AL PARECER, EL MEDIADOR PARA LA CONTRACCION PILORICA.

Tomado de: Hirschowitz BI: Towards a rational treatment of duodenal ulcer. S A Medical Journal 65: 987, 1984.

o totalmente al sistema de control gastrovagal glucosensible. Se desconocen los mecanismos centrales o vías por los que los centros dependientes de glucosa activan a los núcleos vagales (27).

Una vez activados los centros vagales, los impulsos viajan por los nervios vagos hasta los plexos postgangliónicos de Meissner y Auerbach, donde el vago estimula la secreción gástrica, los músculos y los esfínteres a través de varios intermediarios que incluyen, aunque no se limitan, a la acetilcolina, la gastrina y la encefalina (27).

La acetilcolina, en la mucosa fúndica, estimula directamente la secreción de ácido por las células parietales y la de pepsinógeno por las células principales; en la mucosa antral, la acetilcolina y la bombesina, liberadas por el vago, inducen la descarga de gastrina que estimula la secreción de ácido y pepsina, efecto que se suma al de la acetilcolina, lográndose un verdadero sinergismo o potenciación (figura 15) (27), (45), (46), (47), (48).

Aunque algunos autores han concluido que la falta de liberación de gastrina ante la estimulación vagal por glucoprivación, después de vagotomía troncular, demuestra que no existen vías extravagales por las que la glucoprivación estimule al estómago (27), otros autores encontraron que la secreción gástrica estimulada por hipoglucemia insulínica, al estudiarla por un período de 5 horas, presentaba una fase temprana que dependía de la integridad de los vagos, y una fase tardía que dependía de la existencia de una glándula suprarrenal cuando menos. Se logró reproducir estas fases con estimulación eléctrica, simultánea y por separado, del hipotálamo anterior y posterior, y se apreció que la fase inicial se producía por estimulación del hipotálamo anterior y la tardía por estimulación del hipotálamo posterior; se observó, además, que la fase tardía podía bloquear

se con agentes bloqueadores adrenérgicos y agentes anticolinérgicos. A la primera fase se le denominó "fase cefálica - vagal" y a la segunda "fase cefálica humoral o adrenal"(49).

El vago ejerce también acciones inhibitorias; las dos principales son: a) supresión de la liberación de gastrina por un mecanismo colinérgico del vago fúndico y b) inhibición de la secreción de ácido por las ramas antrales -- del vago, a lo que se le ha asignado el término de vagogastrotrona (27),(48).

La importancia de la acción del vago puede comprenderse mejor a la luz de los efectos de la vagotomía:

- a) Disminución importante o supresión de la secreción basal.
- b) Supresión de la respuesta a la estimulación vagal.
- c) Para obtener el 50% de la respuesta secretora de ácido y pepsina previa a la vagotomía, se requiere incrementar - 5 - 10 veces la dosis de secretagogo utilizada.
- d) Disminuye la tasa de secreción máxima.
- e) Disminuye de inmediato la secreción gástrica y posteriormente no se modifica; tampoco ocurren cambios histológicos ultraestructurales en la morfología de las células - parietales.
- f) La administración de sustancias colinomiméticas revierte los efectos descritos.
- g) Los niveles séricos de gastrina, en condiciones basales, aumentan probablemente debido a retardo del vaciamiento gástrico, aumento del número de células G antrales o a supresión del mecanismo colinérgico inhibitor de la liberación de gastrina.

- h) Si se añade la antrectomía a la vagotomía, la respuesta secretora a otros estímulos se deprime aún más; esto indica hasta qué punto la respuesta vagal completa depende del antro y está probablemente mediada por la liberación de gastrina.

Existe, de hecho, una estrecha interrelación entre el antro y el fundus, de tal manera que no sólo la integridad funcional y estructural de la mucosa fúndica depende en gran parte del antro, sino que éste responde a cambios en el estado colinérgico del fundus. Los mecanismos nerviosos y hormonales a través de los cuales se comunican, regulan e interactúan las dos partes del estómago no están aún bien definidos (27).

G A S T R I N A

La gastrina, principal hormona involucrada en la secreción gástrica y la principal responsable de la fase gástrica de la secreción (27), (50), es el estímulo más potente, hasta ahora conocido, de la secreción gástrica de ácido; la sintetizan las células G o células de gastrina de la mucosa antral y duodenal, y es almacenada en gránulos citoplasmáticos y de ahí liberada; el vago también libera gastrina (12), (51).

Edkins, en 1905, acuñó el término "gastrina" para el principio activo que estimulaba la secreción de ácido al inyectar extracto de mucosa antral en gatos; en 1938, Koma--

rov obtuvo extractos de mucosa antral, libres de histamina, que inducían la secreción gástrica; a partir de 1964, cuando Gregory y Tracy aislaron gastrina pura de la mucosa antral de puercos, se iniciaron los estudios que llevaron a comprender mejor la fisiología y la patología de la gastrina, y, a partir de 1969, al haberse logrado determinar la concentración sérica de gastrina por radioinmunoanálisis, las investigaciones en este campo avanzaron con rapidez --- (48).

La gastrina, como muchos otros péptidos, existe en múltiples formas moleculares: con 34 aminoácidos ("big gastrin" o G-34), con 17 aminoácidos ("little gastrin" o G-17) y con 13 aminoácidos ("minigastrin" o G-13); existen otras tres formas de gastrina de estructura y actividad biológica no conocidas; a la mayor de ellas se le ha denominado "bib big gastrin" (32),(48),(51).

Los diferentes tipos de gastrina pueden encontrarse en forma sulfatada o no sulfatada; a las primeras se les designa como gastrina II; el residuo de tirosina en posición 12 es el que se encuentra sulfatado. Tanto la G-17 como la G-13 pueden considerarse fragmentos carboxilo-terminales de G-34. El tetrapéptido carboxilo-terminal de la molécula de gastrina tiene todas las actividades biológicas de la molécula entera; la pentagastrina, pentapéptido sintético, constituido por el tetrapéptido carboxilo-terminal de la gastrina más beta-alanina, se utiliza para producir los efectos de la gastrina en el hombre (32),(45),(48),(51), -- (52).

Dos tercios aproximadamente de la gastrina circulante están constituidos por G-34; la gastrina que se encuentra a nivel tisular es fundamentalmente G-17. Aunque la mayor parte de la gastrina circulante es G-34, la G-17 cons

tituye el principal estímulo para la secreción gástrica de ácido, es 5 - 6 veces más potente que la G-34 y 2.5 veces más que la G-13. La vida media plasmática de la G-17 es aproximadamente el 20% de la de G-34 y casi la misma que la de G-13 (32).

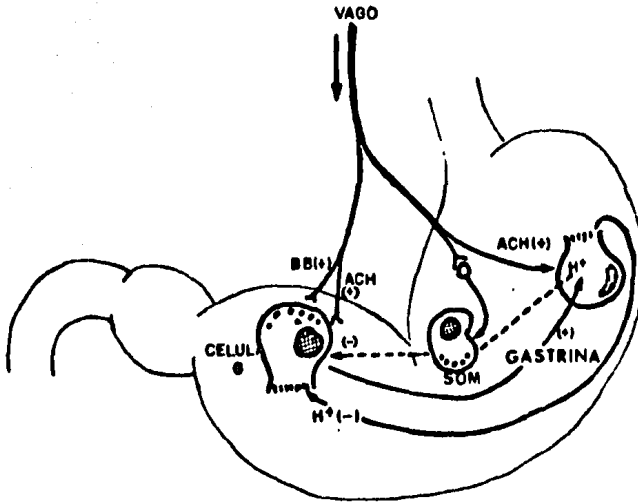
Más del 90% de la gastrina antral es G-17; se le encuentra también en la mucosa duodenal a una concentración, en el duodeno proximal, que corresponde al 10% de la existente en el antro; la concentración de gastrina en la mucosa duodenal y la proporción de G-17 respecto a la de G-34 disminuyen conforme se avanza distalmente en el duodeno hasta el yeyuno (48), (51).

La gastrina se metaboliza en todos los lechos capilares; el hígado juega un papel poco importante en el metabolismo de G-17 y G-34, pero los fragmentos con ocho o menor número de aminoácidos son inactivados fundamentalmente en el hígado y excretados por la bilis (48).

Las acciones biológicas de la gastrina incluyen: secreción de ácido gástrico y pepsina, estimulación de la secreción de enzimas pancreáticas y contracción de la vesícula; contracción de la musculatura lisa del esfínter esofágico inferior y del estómago, lo que favorece el vaciamiento gástrico; aumenta el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica; estimula la síntesis y liberación de histamina; estimula la captación de aminoácidos y la síntesis proteica de la mucosa gástrica; promueve el crecimiento de la mucosa gástrica, duodenal y pancreática (efecto trófico) y estimula la liberación de insulina y calcitonina (27), (53), (54).

Las células G liberan gastrina en respuesta a tres estímulos: la presencia de alimento, la distensión que produce el mismo alimento y la estimulación vagal que, a su

LIBERACION DE GASTRINA



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LOS PRINCIPALES FACTORES - QUE CONTROLAN LA LIBERACION DE GASTRINA POR EL VAGO. EL ACIDO EJERCE RETROALIMENTACION NEGATIVA AL INHIBIR LA LIBERACION DE GASTRINA POR ACCION DIRECTA SOBRE LA PORCION DE LA CELULA G QUE SE ABRE A LA LUZ GASTRICA; TANTO EL H^+ COMO LA ACh PUEDEN INHIBIR LA LIBERACION DE GASTRINA - POR LIBERACION DE SOMATOSTATINA. BB: BOMBESINA, ACh: ACETILCOLINA, SOM: SOMATOSTATINA, (+): ESTIMULACION, (-): INHIBICION.

Tomado de: Hirschowitz BI: Towards a rational treatment of duodenal ulcer. S A Medical Journal 65: 989, 1984.

vez, actúa a través de los neurotransmisores acetilcolina y bombesina o péptidos similares liberadores de gastrina (27) (48). (Figura 16)

Los mecanismos intracelulares que median la liberación de gastrina por parte de las células G no están bien definidos; se considera que puede estar involucrado el Ca^{++} que participa de una manera no bien establecida, aunque podría estar involucrada la calmodulina; sin embargo, algunos autores han demostrado que la liberación de gastrina por diferentes secretagogos se acompaña de aumento del AMPc en la mucosa antral. Otros mecanismos involucrados en la liberación de gastrina incluyen a aquéllos responsables de la captación de aminoácidos y la síntesis de péptidos y otros como el citoesqueleto que participa en el vaciamiento de los gránulos que contienen gastrina (6), (27).

La estimulación vagal libera gastrina por un mecanismo colinérgico y otro no colinérgico. La liberación de la hormona por estimulación del vago es sólo parcialmente bloqueada por la atropina, incluso se ha observado que cuando se administran pequeñas dosis de atropina y se produce estimulación vagal con hipoglucemia o alimentación fingida, la liberación de gastrina aumenta; esto se debe a que la atropina bloquea, por un lado, las fibras inhibitorias colinérgicas y, por otro lado, no bloquea las fibras no colinérgicas en las que el neurotransmisor es, al parecer, la bombesina (27), (48), (52).

La distensión gástrica activa los reflejos locales largos (vagovagales) y cortos (intramurales) que, por mediación de la acetilcolina, activan a las células G y a las células parietales (27), (52); algunos autores han observado que, en el hombre, la distensión estimula la secreción gástrica de ácido sin estimular la liberación de gastrina -

(48); la distensión, además, por vías aferentes vagales, induce la saciedad (27).

La presencia de alimento en el estómago inicia la fase gástrica de la secreción no sólo por distensión, sino también por la elevación del pH gracias al efecto tampón de los alimentos y por la acción directa de ingredientes químicos, de péptidos y de aminoácidos (6), (45), (52). Los aminoácidos que provocan mayor liberación de gastrina y secreción gástrica de ácido son el triptófano y la fenilalanina; la administración de mezclas de aminoácidos en el intestino delgado o por vía endovenosa estimulan la secreción de ácido sin modificar los niveles séricos de gastrina (48); la glucosa y las grasas producen aumento discreto de la gastrina sérica sin estimular la secreción de ácido (47). La presencia de alimento en el intestino estimula la secreción de ácido, pero no se ha aclarado si este efecto es mediado por la gastrina (48), (55). La administración de alimentos homogeneizados en el duodeno libera gastrina, pero no la infusión de peptonas, aunque ambos estimulan la secreción de ácido. En los pacientes ulcerosos con gastrectomía tipo Billroth I, la gastrina sérica aumenta después de los alimentos (48).

El calcio, por vía oral o por vía endovenosa, libera gastrina; la epinefrina por vía endovenosa también lo hace; sin embargo, durante el ejercicio intenso que produce liberación de epinefrina, no se ha observado aumento concomitante de la gastrina, por lo que se considera improbable que, en condiciones fisiológicas, la epinefrina libere gastrina (48).

Los inhibidores de la liberación de gastrina pueden actuar por diferentes vías y se les puede agrupar de la siguiente manera: a) los que bloquean al receptor de acetil

colina como la atropina y b) los que probablemente actúan por liberación de somatostatina, como el ácido y la acetilcolina, si bien el ácido puede también actuar directamente sobre la porción luminal de las células G (27).

La atropina, como se mencionó, no bloquea de manera completa la liberación de gastrina; la observación de que la gastrina aumenta por estimulación vagal y administración simultánea de atropina, ha llevado a la conclusión de que el vago, además de fibras excitatorias, contiene fibras inhibitorias de la liberación de gastrina y que libera gastrina también por una vía no colinérgica (bombesina). Se cree que las fibras vagales que inhiben la liberación de gastrina, lo hacen probablemente a través de la liberación de somatostatina (Figura 16) (27), (48).

Todos los estimulantes de la liberación de gastrina son inhibidos por la presencia de ácido en la mucosa antral; el ácido bloquea la liberación de la hormona por liberación de somatostatina de las células D y por acción directa sobre las células G; cuando la superficie antral de la mucosa gástrica alcanza un pH de 3.5, disminuye la liberación de gastrina y, a un pH de 1.5 - 2.5, se suspende (27), (48); sin embargo, el ácido no inhibe la liberación basal de gastrina, como tampoco el álcali la estimula (52), a menos que la administración intragástrica de álcali se realice de manera continua y por tiempo prolongado (56).

La liberación de gastrina y su acción sobre las células secretoras de ácido y pepsina están influidas por otros péptidos gastrointestinales así como por impulsos nerviosos (52). La vagotomía disminuye considerablemente la secreción de ácido como respuesta a la gastrina (27), (48). La colecistocinina y la secretina inhiben la secre-

LIBERACION DE GASTRINA

	EXCITACION	INHIBICION
VAGAL	COLINERGICA NO COLINERGICA	COLINERGICA
LUMINAL	ALIMENTO CALCIO DISTENSION	ACIDO PROSTAGLANDINA E ₂ y ANALOGOS
QUIMICA	BOMBESINA EPINEFRINA CALCIO PREDNISOLONA	SECRETINA, GLUCAGON GIP, VIP CALCITONINA SOMATOSTATINA

WALSH JH, LAM SK: PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY OF GASTRIN. CLINICS IN GASTROENTEROLOGY 9 (3): 567-589, 1980.

ción de ácido estimulada por gastrina; la primera quizá por inhibición competitiva, la segunda por inhibición no competitiva (52). La secretina, el glucagon, el péptido intestinal vasoactivo (VIP), el péptido inhibitorio gástrico (GIP), la somatostatina y la calcitonina inhiben la liberación de gastrina así como su acción sobre las células parietales -- (48),(68). La prostaglandina E y sus análogos inhiben también la liberación de gastrina (Cuadro 1) (27),(48).

H I S T A M I N A

La histamina es un potente estimulante de la secreción gástrica de ácido (6); se han detectado grandes cantidades de histamina en la mucosa del estómago (45),(46); - tras estimulación vagal, aparece histamina y gastrina en el jugo gástrico (6),(57),(58). La acetilcolina, la gastrina y probablemente la secretina estimulan la liberación de esta sustancia por una célula tisular de histamina (27). La histamina se encuentra en grandes concentraciones en los mastocitos de la "lamina propria" de las regiones de la mucosa gástrica que tienen células parietales; los mastocitos se encuentran en estrecha proximidad con las células parietales en una relación de un mastocito por cada dos o tres células parietales (47).

Las opiniones sobre la importancia de la histamina en la secreción gástrica han diferido enormemente; algunos han sugerido que la histamina es la vía final común para la estimulación tanto colinérgica como de gastrina; otros

dudan del papel fisiológico que la misma pueda tener en la secreción gástrica (57),(58).

El descubrimiento de los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina renovó el interés en el papel de la misma en la secreción de ácido por el estómago. La mayor parte de la información actual sostiene que: 1) la histamina desempeña un papel importante en la secreción gástrica de ácido, 2) que actúa conjuntamente con la gastrina y la acetilcolina sobre la célula parietal que tiene receptores para las tres sustancias, pero 3) que probablemente no es el mediador común en la estimulación de la secreción de ácido por las células parietales (32),(47). Se considera a la histamina como un transmisor local intramucoso (6) (34) que ejerce control paracrino sobre la secreción gástrica (27),(32); se cree que, a nivel celular, activa al sistema adenilciclasa-AMPC (27),(32),(34),(42).

Los efectos de la histamina sobre la secreción gástrica se han estudiado ampliamente. Existe una relación específica dosis-respuesta; si se incrementa gradualmente la dosis de histamina, se estimula a las células parietales de manera también progresiva hasta obtener una respuesta secretora máxima; esta respuesta no equivale a la capacidad máxima de secreción del estómago ya que la administración de drogas parasimpaticomiméticas provoca mayor secreción de ácido (59).

La respuesta a la histamina se ha utilizado para calcular el número total de células parietales (57). El Histalog (3-beta-aminoetilpirazol), análogo de la histamina y poderoso estimulante de la secreción gástrica con menores efectos indeseables que la histamina, se utiliza para el estudio de la secreción gástrica (59).

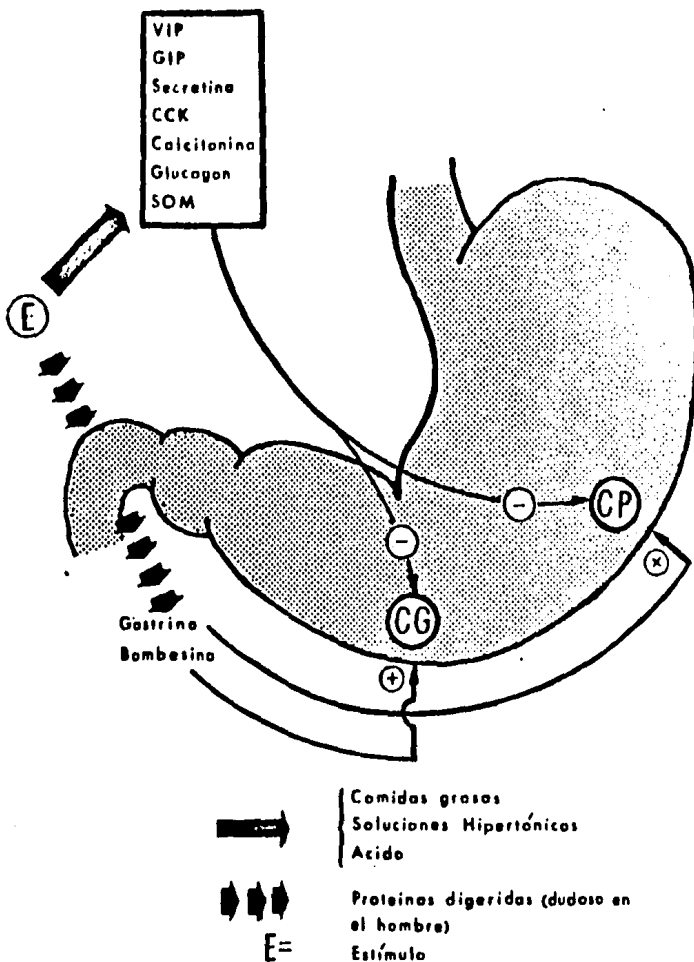
MECANISMOS INHIBITORIOS

En equilibrio con los mecanismos estimulantes ya señalados, se encuentran los mecanismos que inhiben la secreción gástrica de ácido y pepsina; éstos últimos pueden, en esencia, ubicarse a dos niveles: 1) inhibición de origen antral y 2) inhibición de origen intestinal (6).

La presencia de ácido en el antro inhibe la liberación de gastrina por acción directa sobre las células G, por liberación de somatostatina que actúa tanto sobre las células parietales como sobre las células G, y quizá por un reflejo inhibitor en relación con las conexiones nerviosas entre el antro y la mucosa secretora de ácido (vago-gastrona) (6),(27),(48),(52). El ácido, las grasas, soluciones hipertónicas en el duodeno y la hiperglucemia constituyen potentes inhibidores de la secreción gástrica gracias a un mecanismo humoral que implica la liberación de una o varias hormonas (6),(47),(55); la actividad inhibitoria de estas hormonas se ha designado con el término "enterogastrotrona" (60). (Figuras 16 y 17)

La inhibición de origen intestinal es el resultado de una acción inhibitoria de la liberación de gastrina y de una acción inhibitoria directa sobre las células parietales (6). La presencia de ácido en el duodeno puede inhibir la secreción gástrica por liberación de secretina, por liberación de somatostatina de las células D duodenales o de otros péptidos intestinales y por inhibición de la liberación de gastrina (6),(27); se ha reportado además que el ácido en el duodeno inhibe la secreción gástrica inducida por alimentación fingida sin estimular la secreción pancreática (55).

INHIBICION INTESTINAL DE LA SECRECION GASTRICA



VIP: PEPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO, GIP: PEPTIDO INHIBITORIO GASTRICO, CCK: COLECISTOCININA, SOM: SOMATOSTATINA.

Tomado de: Hinojosa J, Ponce J, Berenguer J: Anatomofisiología del Tubo Digestivo. MEDICINE 4:245, 1982.

SOMATOSTATINA

La somatostatina, descubierta en 1972 por Guillemin y col. como el factor inhibidor de la hormona del crecimiento, bloquea, además, la secreción de muchas otras hormonas incluyendo la insulina, el glucagón, la gastrina y, también, la secreción de HCl, pepsina y la secreción de enzimas pancreáticas (13).

Se ha encontrado somatostatina en neuronas neurosecretoras del hipotálamo y de otras áreas cerebrales, en el sistema nervioso autónomo visceral y en células endocrinas del tracto digestivo. Por radioinmunoanálisis, se han demostrado grandes cantidades de somatostatina en el antro, el duodeno y el páncreas y, en menor cantidad, en el resto del tubo digestivo (12).

Las fibras nerviosas que contienen somatostatina son más numerosas en el plexo mientérico de Auerbach, en el plexo submucoso de Meissner y en la base de las criptas y glándulas del intestino delgado. El significado fisiológico de dichas fibras se desconoce; sin embargo, se cree que la somatostatina participa en la inhibición vagal de la liberación de gastrina y de la secreción gástrica de ácido, y que puede actuar como neurotransmisor en el plexo mientérico modulando la transmisión colinérgica, adrenérgica y peptidérgica (13).

Las células endocrinas que secretan somatostatina son las células D situas en la mucosa del tubo digestivo desde el fundus gástrico hasta el colon, si bien son más abundantes en el fundus, el antro y el duodeno; en el pán-

creas, constituyen uno de los cuatro tipos de células que se encuentran en los islotes de Langerhans (células B, células A, células D y células PP). Al igual que las células G, las células D antrales se localizan en el tercio inferior de las glándulas y a lo largo de la membrana basal -- (13).

Las múltiples y diversas actividades inhibitorias de la somatostatina hicieron surgir la idea de que esta substancia actúa fundamentalmente como un regulador local, paracrino, y no como una hormona sistémica (12). En los islotes de Langerhans, las células D están en contacto estrecho con las células productoras de glucagon e insulina; se cree que la somatostatina actúa sobre ellas liberándose al medio o a la circulación intrínseca de los islotes. En la mucosa gastrointestinal, sin embargo, no existe tal proximidad entre las células D y las células G y las parietales. Se ha observado recientemente que las células D emiten prolongaciones citoplasmáticas que se extienden por debajo del epitelio y de la membrana basal de las células de la mucosa; dichas prolongaciones contienen abundantes gránulos de somatostatina y alcanzan a las células efectoras (células G, células parietales y principales); se considera que las células D regulan la función de estas células, liberando su producto de las prolongaciones citoplasmáticas o liberándolo a la luz gástrica o a la circulación local (13).

Se ha medido la concentración de somatostatina en las venas del fundus y del antro del estómago y en la vena pancreatoduodenal tras estimulación intragástrica e intraduodenal; la instilación de HCl en el estómago incrementa la somatostatina en las venas del antro, pero no en las del fundus; la instilación de hidrolizado de caseína aumenta los niveles de somatostatina en las venas del fun-

du, pero no en las del antro; y la instilación intraduodenal de HCl incrementa los niveles de la hormona en las venas antrales y fúndicas; este último efecto puede estar mediado por un factor duodenal (hormona ?) con acción sobre las células D antrales y fúndicas (12).

La instilación de grasa en el duodeno también se asocia a incremento de somatostatina en las venas antrales. Se cree que las células D del estómago están influidas por mecanismos nerviosos, luminales y humorales, y que pueden constituir el blanco de diversos factores que afectan la secreción y el vaciamiento gástricos; más aún, se ha demostrado que la somatostatina inhibe la liberación de neurotransmisores como la acetilcolina y la noradrenalina, y se piensa que, de esta manera, controla la disponibilidad de neurotransmisores para las células endócrinas y exócrinas (13).

La somatostatina inhibe casi por completo la secreción basal de ácido, pepsina y factor intrínseco en sujetos normales y con hipersecreción gástrica; inhibe la liberación de gastrina; disminuye en forma importante la secreción de ácido y pepsina en respuesta a pentagastrina e histamina; bloquea en grado variable la liberación de todas las hormonas gastrointestinales conocidas: gastrina, secretina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo, péptido inhibitorio gástrico, motilina, enteroglucagon, insulina, glucagon y polipéptido pancreático; disminuye el flujo sanguíneo e incrementa la resistencia vascular mesentéricos, pero no afecta el flujo sanguíneo gástrico de la mucosa; altera la movilidad del tracto gastrointestinal, los procesos de absorción en el intestino y la secreción de agua, bicarbonato y enzimas pancreáticos (13).

O T R A S H O R M O N A S

La secretina, polipéptido de 27 aminoácidos y con semejanzas estructurales al glucagon, es liberada por las células S de la mucosa duodenal en respuesta a la acidificación del duodeno. Las acciones reportadas de la secretina, a dosis farmacológicas, son múltiples; entre ellas se cita : - estimulación de la secreción de pepsina e histamina en la mucosa gástrica, inhibición de la secreción gástrica de ácido y de la liberación de gastrina, inhibición de la movilidad y de la síntesis de DNA estimuladas por gastrina; sin embargo, a dosis fisiológicas, sólo se ha observado estimulación de la secreción pancreática y biliar, por lo que su efecto inhibitor sobre la secreción gástrica, a dosis no farmacológicas, es discutido (47), (61).

La colecistocinina, liberada por grasas, peptonas, aminoácidos esenciales y sulfato de magnesio (62), es un inhibidor competitivo de la gastrina sobre la secreción gástrica de ácido (52).

Las grasas, en el duodeno, inhiben la secreción gástrica de ácido; los péptidos propuestos para esta acción enterogastrónica son la colecistocinina, la somatostatina y el GIP (47), (63). La glucosa, la galactosa, las grasas, aminoácidos y, en menor proporción, el ácido liberan GIP ; - está demostrado que éste péptido inhibe la secreción gástrica de ácido y, a grandes dosis, es capaz de bloquear la liberación de pepsina; sin embargo, tal efecto enterogastrónico en el hombre es poco importante y se considera que la inervación vagal contrarresta la acción inhibitoria del GIP en el estómago intacto; es probable que la acción inhibito-

ria de este péptido esté mediada por la somatostatina (63), (64).

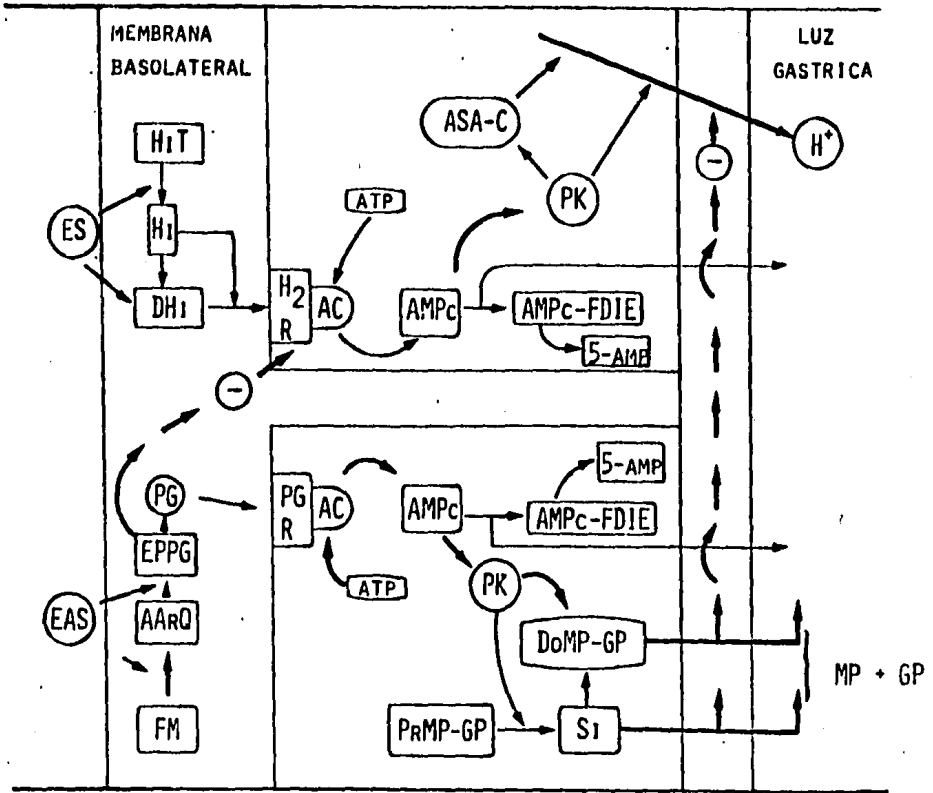
Otros péptidos identificados en la mucosa del tracto gastrointestinal y con capacidad de bloquear la secreción gástrica de ácido son: el péptido intestinal vasoactivo (VIP), los péptidos semejantes al glucagón y la urogastrona (26).

Al VIP se le han atribuido las siguientes acciones biológicas: vasodilatación e hipotensión, relajación del músculo liso no vascular, estimulación de la secreción intestinal, de la secreción pancreática de bicarbonato y del flujo de bilis, inhibición de la secreción gástrica de ácido, acción hipercalcemiantes, estimulación de la glucogenólisis y la lipólisis, liberación de insulina, glucagón, somatostatina, hormona del crecimiento, prolactina y hormona luteinizante; al VIP se le considera actualmente más como un neurotransmisor que como una hormona (65).

Los péptidos semejantes al glucagón o enteroglucagón son secretados por las células L localizadas en la porción distal del intestino delgado; se cree que forman parte de un sistema de retroalimentación negativo que controla la función del tracto gastrointestinal superior (66); inhiben la secreción gástrica de ácido (26), mantienen el crecimiento de la mucosa y enlentecen el tránsito intestinal; se liberan en respuesta a las grasas, la glucosa o la presencia de alimento mal digerido (66), (67).

Los mecanismos por los que la hiperglucemia o la hiperosmolaridad en el duodeno inhiben la secreción gástrica de ácido, no se conocen (47); tampoco se ha aclarado hasta qué punto los reflejos nerviosos participan en la inhibición duodenal (68).

SISTEMA HISTAMINA-PROSTAGLANDINAS



ES: ESTIMULOS SECRETORES, EAS: ESTIMULOS ANTISECRETORES, HIT: HISTIDINA, HI: HISTAMINA, DH1: DEPOSITOS DE HISTAMINA, FM: FOSFOLIPIDOS DE LA MEMBRANA, AARQ: ACIDO ARAQUIDONICO, EPPG: ENDOPEROXIDOS DE PG, PG: --- PROSTAGLANDINA, H2R Y PGR: RECEPTORES DE HI Y PG, AC: ADENILICLASA, -AMPc-FDIE: FOSFODIESTERASA DE ADENOSIN-MONOFOSFATO CICLICO, PK: PROTEINOCINASA, MP + GP: MUCOPOLISACARIDOS Y GLUCOPROTEINAS, PRMP-GP: PRECURSORES DE MP Y GP, DOMP-GP: DEPOSITOS DE MP Y GP, ASA-C: ANHIDRASA CARBONICA.

Tomado de: Dousa TP, Dozois RR: Interrelationships between Histamine, Prostaglandins and Cyclic AMP in Gastric Secretion: A Hypothesis. Gastroenterology 73 (4): 907, 1977.

FIGURA 18

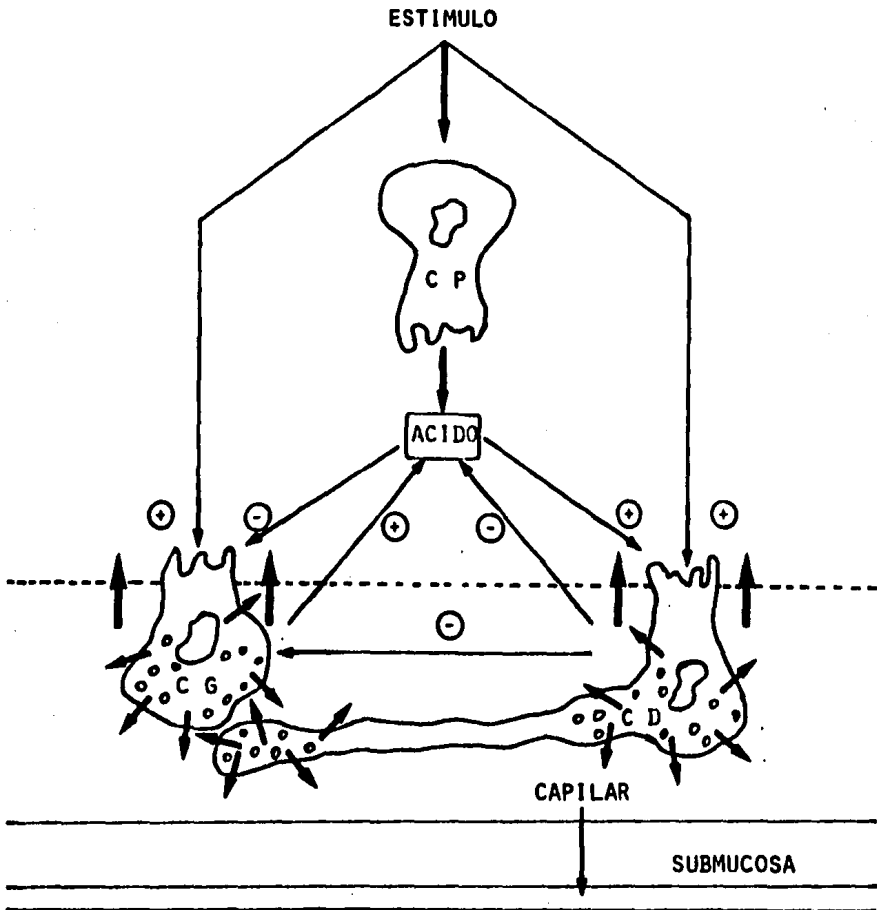
SISTEMA HISTAMINA-PROSTAGLANDINAS Y SISTEMA GASTRINA-SOMATOSTATINA.

Dentro de los mecanismos reguladores de la secreción gástrica, se ha postulado recientemente la existencia de dos sistemas cuya interacción define las características de la secreción acido-péptica: el sistema histamina-somatostatina y el sistema gastrina-somatostatina (6),(34).

En el primero de estos sistemas, propuesto por Dousa y col., se considera, por un lado, que la histamina es el mediador común de los diferentes estímulos de la secreción acido-péptica y el activador del sistema AMPc en la célula parietal y, por otro lado, que las prostaglandinas (PGs) son los mediadores comunes de los diversos estímulos antiseoretos. Tanto la histamina como las PGs, elevan el nivel de AMPc en la mucosa gástrica, pero éstas últimas lo aumentan en un tipo de célula diferente a la célula parietal o, dentro de la misma célula parietal, activan a un tipo de AMPc distinto al activado por la histamina. Los estímulos antiseoretos aumentan la síntesis de PGs favoreciendo la disponibilidad de ácido araquidónico o acelerando la transformación de éste en endoperóxidos de prostaglandinas (EPPG= PGH₂ y PGG₂) que son los precursores de las mismas; los EPPG y las PGs tienen efectos opuestos sobre la adenilciclase: los primeros la inhiben y las segundas la activan. Se ha demostrado también que las PGs, por activación del sistema de AMPc, estimulan la síntesis y/o liberación de mucopolisacáridos y glucoproteínas que, además de formar parte del moco que recubre y protege a la mucosa gástrica, pueden también antagonizar la secreción de HCl (34).

En base a estas observaciones, se propuso que las

SISTEMA GASTRINA-SOMATOSTATINA



CP: CELULA PARIETAL. CG: CELULA LIBERADORA DE GASTRINA. CD: CELULA LIBERADORA DE SOMATOSTATINA.

Modificado de: Uvnas-Wallensten K: Luminal Secretion of Gut Peptides. Clinics in Gastroenterology 9 (3): 546, 1980.

FIGURA 19

PGs pueden inhibir la secreción gástrica de ácido de las siguientes maneras:

- a) Activando, en la misma célula parietal un AMPc diferente al estimulado por la histamina; este AMPc activa a una proteinquinasa (PK) que anularía el efecto de la PK activada por el AMPc sensible a la histamina.
- b) Los estímulos antisecretores, al activar la síntesis de PGs y, por tanto, la de EPPG, éstos y no las PGs, inhibirían la adenilciclase estimulada por la histamina.
- c) Un mucopolisacárido o una glucoproteína producida -- por las células epiteliales de la mucosa gástrica en respuesta a la activación del AMPc por las PGs, inhibiría la secreción acido-péptica al bloquear alguno de los pasos anteriores a la generación de AMPc en la célula parietal (34).

La figura 18 ilustra el sistema histamina-prostaglandinas y la figura 19 esquematiza el sistema gastrina -- somatostatina, hormonas de las que se habló previamente.

FASES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

A través de los mecanismos estimulantes e inhibitorios anteriormente descritos, se llevan a cabo las tres - fases clásicas de la secreción gástrica: cefálica, gástrica e intestinal, denominadas de acuerdo al área donde se origi-

nan los estímulos; en el hombre, debido a que la secreción tiende a ser continua, se reconoce una cuarta fase, la interdigestiva (44).

El volumen aproximado de las diferentes fases de la secreción gástrica en el hombre es (69):

<u>PERIODO O FASE</u>	<u>CANTIDAD (ml)</u>
INTERDIGESTIVA	30 - 60/hora
CEFALICA	50 - 120/20 min.
GASTRICA	225 - 350/5 horas
INTESTINAL	200 - 300/5 horas

FASE INTERDIGESTIVA

Esta fase, denominada también basal o espontánea, ocurre sin estimulación intencional (46); durante ella, se producen de 1.3 - 4.2 mEq. de ácido por hora en sujetos --- adultos normales; se han encontrada variaciones en un mismo sujeto y la existencia de un ritmo circadiano, siendo la secreción más abundante entre las 2:00 pm y la 1:00 am y menor entre las 5:00 y las 11:00 hs am (29). Se considera que esta fase depende fundamentalmente del vago (27), (45), aun que, al parecer, influye también la gastrina, en especial - la G-34 (48), (50).

FASE CEFALICA

Se le denomina también fase inicial refleja y se produce como resultado de la vista, el olor o el sabor de los alimentos y el acto de comer; está mediada por el vago y no requiere de la presencia obligada de alimento en el es tó m a g o (27), (70). El período de latencia que media entre la aplicación del estímulo y la respuesta secretora es menor de 5 minutos y la duración de la respuesta varía de 30-120 minutos después de interrumpir el estímulo y según el tipo del mismo (45).

FASE GASTRICA

Se inicia por la presencia de alimento en el es tó m a g o como respuesta a la distensión que produce el volumen de la comida, la elevación del pH intragástrico por el efecto amortiguador de los alimentos y la acción directa de los ingredientes químicos de los mismos: calcio, péptidos y am i n o á c i d o (6), (45), (48); su principal mediador es la g a s t r i n a (27), (50); dura aproximadamente 4 - 5 horas y la secreción máxima se produce entre la 1a. y la 2a. horas (70).

FASE INTESTINAL

Se inicia con la entrada del alimento, en forma de quimo, al intestino delgado proximal; tiene un período latente de 1 - 3 horas, pero su duración es mayor que la de las fases cefálica y gástrica, en promedio, 5 horas, pero puede durar hasta 8 - 10 horas (52). Probablemente representa menos del 20% del ácido total secretado en el estómago; se piensa que, puesto que estímulos diversos generalmente actúan en forma sinérgica en el tracto gastrointestinal --- (27), (32), los estímulos que normalmente desencadenan esta fase pueden ser mucho más efectivos en presencia de estimulación residual de las fases anteriores (55).

Diversas sustancias en el intestino delgado estimulan la secreción gástrica: agua, sustancias de extracción de la carne, productos de la digestión proteica (peptonas y aminoácidos), leche, alcohol, histamina, saponina, adrenalina, ácido clorhídrico al 0,1 N, solución de glicerina al 10% y sulfato de magnesio (36), (55). Se desconoce cuál sea el mediador o mediadores de esta fase (43); la gastrina no parece estar involucrada; la administración de peptonas y aminoácidos en el duodeno estimulan la secreción gástrica, pero no liberan gastrina (47), (48); la distensión duodenal podría activar reflejos vagales (68); el descenso del pH a 2.5 ó menos tiene efecto inhibitorio (55).

Se cree que la fase intestinal obedece a estímulos químicos ya que una bolsa gástrica, completamente denervada, secreta cuando se coloca alimento en el duodeno, lo que demuestra que la secreción se produce en respuesta a alguna sustancia química que circula en la sangre, una hormona intestinal, probablemente un polipéptido diferente a la

gastrina y que, a diferencia de ella, parece ser degradado a su paso por el hígado vfa la circulación porta (47),(55); de hecho, cuando se deriva la sangre de la vena porta, evitando su paso por el hígado, se produce secreción importante de ácido, lo que se considera secundario a "desenmascaramiento" del estimulante de la fase intestinal (71).

RELACION ENTRE LA SECRECION DE ACIDO Y EL FLUJO SANGUINEO GASTRICOS

Existen numerosos cortocircuitos arteriovenosos en la submucosa del estómago que impiden que la sangre fluya por el lecho capilar, de tal manera que el monto real de flujo sanguíneo mucoso está en función no sólo del flujo -- sanguíneo total, sino también de la cantidad de cortocircuitos abiertos (72).

El flujo sanguíneo mucoso, en el estómago en reposo, oscila entre el 60 y 80% del flujo sanguíneo total y -- puede variar sin que ocurra un cambio concomitante en el -- flujo sanguíneo muscular. Existe, en general, relación entre la secreción gástrica de ácido y el flujo sanguíneo de la mucosa. Los secretatagogs (gastrina, histamina, insulina, alimento) aumentan el flujo sanguíneo mucoso. La histamina tiene mayor efecto que la gastrina. Se requiere de un mínimo de flujo sanguíneo para que el estómago ejerza su -- función; sin embargo, el aumento del flujo sanguíneo no -- constituye, en sí mismo, un estímulo para la secreción gástrica de ácido (72), (73).

Perry MA y col. estudiaron la relación entre el flujo sanguíneo, el consumo de oxígeno y la secreción gástrica de ácido; encontraron que existe buena correlación entre el consumo de oxígeno y la secreción gástrica de ácido, pero que ésta sólo se correlaciona con el flujo sanguíneo cuando el consumo de oxígeno por el tejido está limitado por el flujo mismo (73).

La inhibición de la secreción gástrica de ácido se acompaña de disminución del flujo sanguíneo. La vasopresina o la norepinefrina disminuyen el flujo sanguíneo y la secreción gástrica de ácido; el isoproterenol aumenta, en ciertos casos, el flujo sanguíneo, pero disminuye la secreción (72); la cimetidina disminuye el flujo sanguíneo de la mucosa como resultado de la inhibición de la actividad secretora de ácido cuando ésta ha sido estimulada previamente con histamina; el flujo sanguíneo regresa entonces a los niveles previos a la estimulación (74).

En situaciones patológicas como la disminución del volumen circulante efectivo por hemorragia, la estimulación simpática secundaria provoca vasoconstricción de casi todos los vasos sanguíneos del territorio esplácnico, lo cual reduce el flujo sanguíneo, a veces casi a cero; esto permite que la sangre se desvíe hacia los órganos vitales; la estimulación simpática en sí tiene poco o ningún efecto sobre la secreción glandular, pero ésta disminuye por efecto de la constricción de los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas (75). Cuando la hemorragia es moderada, el consumo de oxígeno esplácnico no se ve afectado porque la disminución del flujo sanguíneo se compensa con aumento de la extracción de oxígeno por los tejidos, pero, cuando la hemorragia es severa, el flujo sanguíneo disminuye a tal grado que dicha compensación resulta inadecuada y el consumo de oxígeno se abate; la hipoxia isquémica resultante, --

además de otros efectos deletéreos, inhibe la secreción gástrica de ácido (76).

ETIOPATOGENIA

ULCERAS DE STRESS

Las úlceras de stress, cuya más frecuente y temida manifestación es el sangrado, constituyen una entidad -- frecuente en las Unidades de Terapia Intensiva (77),(78),-- (79). Los pacientes que ingresan a estas áreas por un padecimiento ya grave tienden, por desgracia, a desarrollar esta complicación que entorpece la evolución, agrega dificultad al tratamiento y comporta un riesgo adicional para la vida del enfermo, a tal punto que puede ser el evento que determine un desenlace fatal (77),(169),(170),(171),(172).

El médico involucrado en el manejo de estos pacientes debe conocer la naturaleza de estas lesiones, su incidencia, el riesgo que representan para el enfermo, los -- factores que predisponen a ellas, por qué y cómo se producen, cuáles son sus manifestaciones clínicas, de qué manera se establece, con certeza, su presencia, la forma de evitarlas y cómo tratarlas.

DEFINICION Y CLASIFICACION

Se han utilizado diversos términos para designar esta entidad: gastritis hemorrágica, erosiones gastroduodenales agudas, erosiones gástricas superficiales (79), enterocolitis isquémica no oclusiva, síndrome de intestino isquémico (78), necrosis focal aguda gastrointestinal (80), ulceras agudas de stress, úlceras de Cushing, úlceras de Curling y, dentro de este concepto, algunos autores incluyen -- también a las lesiones gástricas agudas originadas por medicamentos (81).

Tan variada terminología favorece la confusión.

Larson y Farnell así como Moody y Cheung (81), (82) creen -- que las úlceras de stress tienen características morfológicas, manifestaciones clínicas y mecanismo patogénico diferente y que, por lo tanto, es útil analizar su existencia a la luz de la situación clínica en la que se presentan, de tal manera que las úlceras secundarias a shock o trauma deben diferenciarse de aquéllas consecutivas a trauma de cráneo (U. de Cushing), quemaduras (U. de Curling) o ingesta de sustancias exógenas (gastritis erosiva medicamentosa); Skillman y Silen comparten este criterio (83).

Se considera actualmente que las úlceras de stress son erosiones múltiples, superficiales (no van más allá de la "muscularis mucosae") que aparecen en la mucosa gástrica o duodenal de los pacientes en estado crítico; no muestran evidencia de cronicidad y sólo ocasionalmente se observan úlceras rodeadas de erosiones (78), (81).

Las úlceras de Curling se presentan en la mayoría de los pacientes con quemaduras del 35% ó más de superficie corporal total (1), (88); su fisiopatología es semejante a la de las úlceras de stress y, por tal motivo, se les considera como tales (79); no obstante, en los pacientes quemados, durante el período de convalecencia, se han observado úlceras duodenales únicas que, desde el punto de vista histopatológico, son más profundas y, en ocasiones, se perforan. No se sabe si estas úlceras del duodeno representan -- una progresión de erosiones más superficiales o la activación de una diátesis ulcerosa preexistente (1).

El término úlceras de Cushing se reserva para las ulceraciones agudas del tracto gastrointestinal superior consecutivas a trauma de cráneo o a aumento de la presión intracraneana (tumores cerebrales) (79), (81). Presentan algunas características peculiares que han hecho que, en oca-

siones, se las excluya de la clasificación de úlceras de stress:

- a) Pueden afectar el esófago, el estómago y el duodeno proximal; histológicamente, pueden no diferir de las úlceras de stress (84), pero tienden a profundizar y, con frecuencia, se asocian no sólo a sangrado, sino también a perforación, complicación que es poco común en las erosiones superficiales. No se sabe si estas diferencias morfológicas son sólo expresión de un mayor grado de severidad (1).
- b) La secreción gástrica de ácido y pepsina suele estar aumentada, situación poco frecuente en los pacientes que desarrollan úlceras de stress por otra causa (1), (77), (81), (82); no obstante, en 15 pacientes con traumatismo craneoencefálico y sin otra lesión asociada, Stremple en contró niveles normales de ácido gástrico (85). Se ha reportado también hipersecreción gástrica de ácido en los pacientes con lesiones medulares por arriba de T-5, en especial si éstas son completas (86).
- c) Se han encontrado niveles séricos de gastrina aumentados en los pacientes con lesiones del sistema nervioso central; en los enfermos que desarrollan úlceras de stress por otra causa, los niveles séricos de gastrina se han encontrado dentro de la normalidad (1).

No se ha aclarado aún hasta qué punto estas diferencias son importantes en la fisiopatología de las úlceras de stress; sin embargo, desde un punto de vista práctico, lo importante es tener en mente que las úlceras de stress, en los pacientes quemados o con lesiones del sistema nervioso central, pueden tener curso clínico o presentaciones diferentes (1).

Horovitz (79) propuso el término de "gastroenteropatía de stress" debido que evita el uso de las palabras "ulceración" -que no se presenta en todos los casos- y "gastritis" -la inflamación no constituye una característica prominente del síndrome-; el calificativo "de stress", señala -- que los pacientes en quienes se presenta esta entidad, cursan con alguna forma de "alarma" fisiológica; este mismo autor clasificó a las úlceras (o gastroenteropatía) de stress de la siguiente manera:

GASTROENTEROPATIA
DE
STRESS

- POR IATROGENIA (MEDICAMENTOS).
- POR LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (U. DE CUSHING).
- POR ISQUEMIA (QUEMADURAS, HIPOVOLEMIA, SEPSIS, SHOCK).

Tal clasificación, aunque discutible, permite una identificación rápida del paciente y una pronta orientación al manejo.

Puede concluirse que, aunque se empleen diferentes denominaciones, existe consenso respecto a qué lesiones se deben considerar como úlceras de stress; queda en discusión el incluir o no a las lesiones inducidas por medicamentos; de hecho, Menguy piensa que éstas lesiones no se deben considerar úlceras de stress, acepta el término para las úlceras de Cushing, si bien apunta que, en éstas, la conexión entre el evento inicial y la ulceración puede ser diferente (78).

ANATOMOPATOLOGIA

La anatomía patológica y la endoscopia han permiti-

tido no sólo caracterizar, sino seguir el curso de las úlceras de stress. Lucas y col., gracias a estudios endoscópicos y biopsias seriados, describieron, por vez primera, la evolución de las úlceras de stress en 42 pacientes traumatizados; todos desarrollaron cambios en el fundus y el cuerpo de la mucosa gástrica en las primeras 24 horas postlesión; los signos iniciales fueron áreas focales de palidez rodeadas de hiperemia, generalmente confinadas al fundus y cuerpo del estómago; a las 24 horas aproximadamente, aparecieron erosiones superficiales que progresaron en profundidad, pero no penetraron más allá de la "muscularis mucosae"; en ningún caso se observó dañado sólo el antro, pero, en los casos más severos, aparecieron, también en él, las lesiones. (88).

Microscópicamente, los primeros cambios fueron zonas de edema que se extendieron y se asociaron a diapedesis de eritrocitos, hemorragia de la mucosa y necrosis que condujo a ulceración franca; no se observaron cambios inflamatorios agudos (88). Tales hallazgos coinciden con los reportados en pacientes quemados (89), (90). El duodeno se ve afectado con menor frecuencia que el estómago (78).

EPIDEMIOLOGIA

No es fácil evaluar la incidencia de las lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal ni la frecuencia con que ocurre el sangrado, ya que las cifras reportadas en la literatura varían de acuerdo a las técnicas empleadas para su detección, la población de pacientes estudiada y el número de factores de riesgo considerados (91).

En 2297 pacientes con lesiones de guerra, en Viet Nam, McNamara y Stremple encontraron sangrado por úlceras de stress en sólo el 3% (92); Czaja y col., en pacientes quemados, reportaron un 22% de incidencia de sangrado (90); estos mismos autores, posteriormente, también en pacientes quemados, observaron lesiones gástricas en el 84% de ellos y duodenales en el 63%, con incidencia de sangrado del 11.1% y pudieron establecer además que las erosiones gastro duodenales aparecían en las primeras 5 horas postlesión en más del 80% de los casos y que, en 72 horas, muchas de ellas habían evolucionado a úlceras, originando hemorragia importante (93); McElwee y col. encontraron lesiones gastro duodenales agudas en el 80% de sus pacientes con quemaduras graves, y sangrado y perforación en el 22% y 6% de ellos respectivamente (94); Chocteau y col, en enfermos con quemaduras del 20 - 80% de superficie corporal total, identificaron sangrado gastrointestinal en el 44% y en el 30% de los casos el sangrado fue importante (95).

El sangrado de tubo digestivo alto por úlceras de stress aparece en el 20% aproximadamente de los enfermos con padecimientos médicos y que requieren ventilación mecánica (1), (80), (96), (97), (98); en el 17 - 80% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico -en el 39% en las primeras 48 horas y en el 40% en la primera semana- (99); en el 22% de los pacientes con lesiones medulares agudas, en especial si éstas son altas y completas (86); en el 24% aproximadamente de los pacientes que ingresan a una unidad de cuidados intensivos postoperatorios (96); en la mayoría de los pacientes sépticos (77); en el 6.6% de los casos de cirugía liberadora de obstrucción de las vías biliares (100); en el 50% de los enfermos con insuficiencia hepática en quienes la mortalidad asociada al sangrado es impresionante y no es raro observar esta complicación en los casos de pancreatitis (77).

Así pues, se puede considerar que las lesiones de la mucosa gastroduodenal aparecen en unas horas después del evento desencadenante; que, si la agresión es lo suficientemente severa, la incidencia de esta complicación alcanza casi el 100% de los casos; que el 10% de los pacientes con estas lesiones sangra y que esto suele ocurrir en los primeros 6 -7 días después del evento "estresante" aunque puede suceder antes. Por lo común, el sangrado es moderado y cede con medidas terapéuticas sencillas o con el tratamiento propio de la enfermedad de base; ésta, y no el sangrado, suele ser la causa de la muerte, pero, cuando la hemorragia es severa y la cirugía inevitable, la mortalidad se acerca o supera el 50%; la perforación es relativamente poco común: --- (77), (78), (79), (80), (91), (101), (102), (103), (170-172).

Se cree que lo que distingue a los pacientes que sangran de los que no sangran o lo hacen en forma pasajera es la persistencia de las situaciones de stress que condujeron a la formación de las lesiones (1), (77).

Por fortuna, la incidencia de esta entidad y, sobre todo, de su complicación más temida, el sangrado, ha disminuido gracias al empleo de diversos agentes terapéuticos y a los avances logrados en el control de los procesos desencadenantes; debe, sin embargo, señalarse que, al haberse logrado mantener con vida por tiempo más prolongado a los pacientes en estado crítico mientras se resuelve su enfermedad de base, se ha favorecido que problemas como el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y el sangrado por úlceras de stress hayan cobrado preponderancia (1), (78), (79), (95), (101), (169-172).

FACTORES DE RIESGO

A las situaciones clínicas que con mayor frecuencia se asocian al desarrollo de úlceras de stress (quemaduras graves, traumatismos severos, cirugía mayor, estado de shock o hipotensión, sepsis, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, traumatismo craneoencefálico y otras), se les ha denominado factores de riesgo (77),(79),(101);sin embargo, los diversos autores señalan mayor o menor número de los mismos (104),(105). Esto tiene implicaciones terapéuticas respecto a qué pacientes deben ser sometidos a tratamiento profiláctico, e implicaciones pronósticas respecto a qué pacientes tienen mayor riesgo de sangrar y en cuanto a morbimortalidad (171),(172).

Menguy opina que debe instalarse tratamiento profiláctico en todos los pacientes con un padecimiento agudo y con tres o más factores de riesgo (78); Horovitz señala que todos los pacientes con alto riesgo de desarrollar úlceras de stress deben recibir tratamiento profiláctico (79); Priebe y col. sugieren que tal tratamiento se instituya en todos los pacientes en estado crítico (106). En 800 pacientes, admitidos a una unidad de cuidados intensivos, Basso y col. encontraron que, en aquellos pacientes con un solo factor de riesgo, la probabilidad de sangrado era de 14% y de 25% en aquéllos con 2 ó más factores (107); Morales Camporeddondo I y su grupo encontraron que el sangrado por úlceras de stress aparece en el 55% de los pacientes con 2 ó más factores de riesgo (172); de acuerdo con Zinner y col., los pacientes que sangran cursan con padecimientos más graves, su estancia en las UCIs es más prolongada y mayor su mortalidad (105).

Se ha buscado identificar, entre los factores de

riesgos mencionados, a aquéllos que con mayor frecuencia se asocian a sangrado importante por úlceras de stress y a mayor morbimortalidad, con el fin de someter a tratamiento -- profiláctico sólo a estos pacientes. Basso y col. identificaron a la insuficiencia respiratoria como el factor de --- riesgo más común y a la insuficiencia renal como el más frecuentemente asociado a sangrado (107); para Zinner y col., los factores de riesgo más comunes fueron las complicaciones pulmonares y el estado de shock (105); para Priebe y su grupo, la insuficiencia renal, la sepsis, la peritonitis y la hipotensión fueron los factores que con mayor frecuencia se asociaron a sangrado (106); la existencia de coagulopatía y la necesidad de ventilación mecánica prolongada (más de 5 días) constituyeron en el estudio de Shuster, los factores que con mayor frecuencia condicionaron sangrado (80). Fiddian-Green y col. demostraron que es posible predecir -- qué pacientes cursarán con sangrado importante por úlceras de stress en base a la determinación del pH intramural del estómago (lo cual es factible en la clínica) y la relación que el pH guarda con los factores de riesgo presentes; estos autores encontraron que la probabilidad de sangrado masivo depende de la existencia de un pH intramural bajo (menor de 7.24) y la capacidad de resistencia a dicho pH, estando ésta última en relación con el número de factores de riesgo presentes; de hecho, observaron que el pH intramural disminuía conforme crecía el número de factores de riesgo y que, conforme éstos desaparecían, el pH se incrementaba --- (108).

La literatura, por tanto, está de acuerdo en que existen factores que propician el desarrollo de las úlceras de stress; que a mayor número de factores, mayor la posibilidad de sangrado, y que algunos factores implican mayor -- riesgo que otros; sin embargo, el número consignado de dichos factores es variable, los factores que se considera -

INDICE DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE BASE

1) PULMONAR:	NECESIDAD DE ASISTENCIA VENTILATORIA MECANICA POR MAS DE 24 HORAS EN EL POSTOPERATORIO O INSUFICIENCIA RESPIRATORIA O NEUMONIA DOCUMENTADAS.
2) SHOCK:	TAS < 90 MM Hg POR CUALQUIER CAUSA O NECESIDAD DE UTILIZAR VASOPRESORES.
3) SEPSIS:	INFECCIONES SISTEMICAS DOCUMENTADAS Y HEMOCULTIVOS POSITIVOS.
4) CARDIACO:	ICC, IAM O ARRITMIAS QUE REQUIEREN EL USO DE DROGAS PARA SU CONTROL.
5) RENAL:	IRA, DEFINIDA COMO CREATININA >3.0 MG/DL O -NUS >50 MG/DL.
6) SNC:	ALTERACION DEL ESTADO DE CONCIENCIA POR CAUSA NEUROLOGICA DEFINIDA O ESTADO DE COMA.
7) USO DE ESTEROIDES:	DOSIS SUPERIORES A 250 MG DE ACETATO DE HIDROCORTISONA O SU EQUIVALENTE EN 24 HORAS.
8) COAGULOPATIA:	CUENTA DE PLAQUETAS <50,000/MM ³ O TIEMPO DE PROTROMBINA 30% MENOR QUE EL DE CONTROL.
9) HEPATICO:	BILIRRUBINA >5.0 MG/DL O HEPATITIS DEMOSTRADA.

CADA PARAMETRO: 1 PUNTO; PUNTUACION TOTAL: 9 PUNTOS.

Tomado de: Zinner MJ y col: The Prevention of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding in Patients in an Intensive Care Unit. Surg Gynecol Obstet 153: 214-220, 1981.

comportan mayor riesgo de sangrado son diferentes y las formas de evaluación de éste son también distintas (80). Sería conveniente poder contar con criterios uniformes a este respecto.

Zinner y col. desarrollaron un "Índice de Severidad de la Enfermedad de Base" en el que incluyeron 9 categorías o parámetros; a cada uno de éstos, le asignaron un valor numérico igual a la unidad para una calificación total de 9 puntos, y encontraron una relación estrecha entre la puntuación obtenida y la incidencia de sangrado (Cuadro 2) (105).

P A T O G E N E S I S

No se conoce plenamente la patogénesis de las úlceras de stress; los procesos involucrados en ellas son múltiples (77), (81), (82).

La mucosa gástrica puede concebirse como una estructura con una doble función; secretar ácido y pepsina hacia la luz del estómago y protegerse de ellos; esto último lo consigue gracias a una serie de mecanismos que le permiten mantener al ácido dentro de la luz gástrica y contrarrestar la actividad acido-péptica. La mucosa mantiene al ácido dentro de la luz y se defiende gracias a la capa de moco que la recubre y al bicarbonato secretado y atrapado dentro de ésta, gracias a la "barrera mucosa gástrica", al estado secretor y la marea alcalina concomitante, a la gran capacidad de regeneración del epitelio, al mecanismo de citoprotección y a su rico flujo sanguíneo que le aporta bi-

carbonato ("nutrient HCO_3^- ") y el oxígeno y los nutrientes - necesarios para poder llevar a cabo estas funciones (7),--- (23), (30), (78), (97), (106), (109), (110).

A la luz de estos conceptos, es posible establecer que el daño de la mucosa gástrica se produce por alguna combinación de los siguientes factores (78), (79), (81), (91), (97), (102):

- I- LA PRESENCIA DE ACIDO Y PEPSINA EN LA LUZ GASTRICA
- II- ALTERACION DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA DE LA MUCOSA POR:
 - 1- Ruptura de la "barrera mucosa gástrica" con aumento de la permeabilidad de la misma y retrodifusión de hidrogeniones.
 - 2- Alteración de la capacidad amortiguadora de la mucosa por:
 - a) Alteraciones en la cantidad o calidad del moco gástrico.
 - b) Disminución de la secreción de bicarbonato
 - c) Alteración del estado secretor de la mucosa y disminución de la marea alcalina concomitante.
 - d) Alteraciones sistémicas del equilibrio ácido base.
 - 3- Alteración de la capacidad de regeneración del epitelio.
 - 4- Alteración del mecanismo de citoprotección.
- III- ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUINEO CON DISMINUCION DEL APORTE DE OXIGENO Y NUTRIENTES POR:
 - 1- Hipovolemia
 - 2- Hipotensión o estado de shock

- 3- Sepsis
- 4- Vasoconstricción
- 5- Trombosis de la microcirculación

PRESENCIA DE ACIDO Y PEPSINA

Se requiere cierta cantidad de ácido en la luz -- del estómago para que se produzca el daño de la mucosa gástrica (77), (79), (81), (91), (106); no existe un solo reporte, en la literatura, de sangrado por úlceras de stress en pa-- cientes con aclorhidria y, en modelos experimentales, es di-- fícil producir dichas lesiones con pH gástrico intraluminal por arriba de 3,0 (77). Mersereau demostró que las ratas, so metidas a stress por hemorragia, no desarrollaban úlceras - sin la presencia de ácido y que bastan pequeñas cantidades de éste para que aquéllas se presenten (111); Ritchie pudo establecer que ni la isquemia inducida con vasopresina ni - la aplicación tópica de sales biliares ni ambas cosas a la vez tenían poder ulcerogénico en ausencia de ácido (87); -- Rees y col. confirmaron los hallazgos de Ritchie y pudieron demostrar además que la hipoxia y el ácido juntos tampoco - conducían al desarrollo de úlceras de stress (112); Saro-- siek y col. observaron que el daño inducido por ácido ace-- tilsalicílico (ASA) en la mucosa gástrica depende de la con-- centración intraluminal de ácido (113); ésta es más impor-- tante que la cantidad del mismo (104).

Aunque los pacientes que cursan con lesiones del sistema nervioso central, lesiones medulares altas o icteri-- cia tienen hipersecreción gástrica de ácido (77), (79), (81)- (89), (86), (100), esto no es requisito indispensable (91); --

de hecho, durante el stress agudo, la secreción gástrica de ácido está disminuida o normal (77),(79),(81), y dos a tres días después regresa a los niveles previos e incluso algo mayores (79),(81).

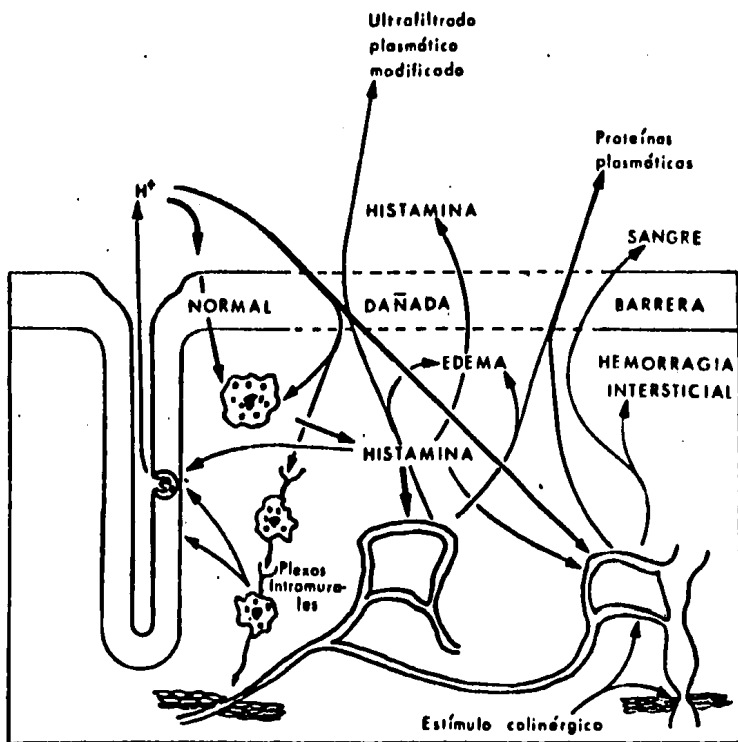
La disminución en la incidencia del sangrado obtenida gracias al empleo de antiácidos, cimetidina, pirenzepina y dieta elemental (78),(91),(93),(97),(101),(169-173) refuerza el concepto de que sin ácido no hay lesión; sin embargo, en opinión de varios autores, aunque su presencia es necesaria, el ácido no desempeña un papel pivote en la génesis de las úlceras de stress (102),(106).

RUPTURA DE LA "BARRERA MUCOSA GASTRICA"

La "barrera mucosa gástrica" impide la difusión de H^+ desde la luz hacia la mucosa y de Na^+ desde ésta hacia la luz (31); la integridad de la misma se determina midiendo la diferencia de potencial eléctrico negativo entre la mucosa y la serosa del estómago, la resistencia eléctrica y los flujos iónicos netos; cuando se altera o se "rompe" la barrera, disminuye la diferencia de potencial y se alteran los otros parámetros (40). Substancias como la aspirina, indometacina, fenilbutazona, sales biliares y, quizá, los glucocorticoides pueden romper la barrera mucosa gástrica, favorecer la retrodifusión de H^+ y condicionar, por tanto, la ulceración de la mucosa (43),(77),(79).

Sarosiek y col. demostraron que, al bañar la mucosa gástrica con ASA a concentración de 20 mmol y pH 5, la

EFFECTO DEL ASA SOBRE LA MUCOSA GASTRICA



EL ESQUEMA ILUSTRA LA FISIOPATOLOGIA DE LA MUCOSA GASTRICA DAÑADA. ASA: ACIDO ACETIL-SALICILICO.

Tomado de: Davenport HW: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier. New Eng J Med 276: 1307, 1967.

diferencia de potencial transmucosa no se modificaba y ésta se volvía hiperémica y ligeramente ingurgitada; al cambiar el pH de la solución a 2.0, disminuía la diferencia de potencial, la mucosa se tornaba cianótica, aparecían múltiples petequias sobre la superficie, aumentaba la permeabilidad vascular y disminuían los componentes glucoproteicos y glucolípidos del moco gástrico (113).

El ASA tiene un pK de 3.5; a pH de 1 - 2.5, que es el pH gástrico normal, la mayor parte del ASA se encuentra en forma no ionizada y penetra fácilmente a través de los lípidos de la membrana de las células de la mucosa gástrica; una vez en el interior de las células del epitelio, destruye las uniones intercelulares (tight junctions), lo que permite la difusión de H^+ al interior de la mucosa; los H^+ retrodifundidos producen vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular con escape de proteínas debido a la liberación de histamina; los H^+ estimulan también la liberación de pepsinógeno y los plexos nerviosos intramurales con liberación de acetilcolina que estimula, a su vez, la secreción de H^+ en unión con la histamina y estimula la motilidad gástrica; el daño de capilares y vénulas por la actividad ácido-péptica condiciona el sangrado; al incrementarse la movilidad y producirse la contracción de la capa muscular, el drenaje venoso del estómago queda impedido; se produce estasis venosa, lo que lleva a isquemia de la mucosa y favorece más el sangrado (Figura 20). Además, el pH intracelular de 7.0 permite la ionización del ASA en el interior de las células, lo que conduce a mayor daño tisular y, finalmente, a exfoliación del epitelio superficial (2), (3).

El efecto tóxico del ASA sobre las células del epitelio de la mucosa gástrica se presenta ya se administre el medicamento por vía oral o por vía intravenosa (114). A lo anterior, hay que agregar el efecto inhibitorio que ejer

ce el ASA sobre la síntesis de prostaglandinas, la síntesis de moco, la secreción de bicarbonato y su capacidad de disolver los componentes del moco gástrico (40), (109), (113).

Las sales biliares rompen la barrera mucosa gástrica y disminuyen la secreción de ácido (115); en presencia de ácido e hipoxia tisular son altamente ulcerogénicas (87), (100), (112). En virtud de su acción detergente, disuelven la membrana bilípida de la célula y, en medio ácido, se tornan lipofílicas y penetran en la mucosa, interfiriendo con el metabolismo celular; favorecen así la retrodifusión de H^+ (112). Se ha reportado que la colestiramina puede impedir la formación de úlceras de stress (87).

El mecanismo por el que el etanol daña la mucosa gástrica no está bien dilucidado. El alcohol, ya sea ingerido o se administre por vía endovenosa, estimula la secreción gástrica de ácido; a concentraciones mayores del 8 al 14%, rompe la barrera mucosa gástrica, favoreciendo la retrodifusión de H^+ ; aunque inicialmente aumenta el flujo sanguíneo, éste disminuye al romperse la barrera mucosa gástrica; se cree que esto último se debe a vasodilatación y estasis sanguínea por liberación local de histamina inducida por la retrodifusión de H^+ ; se han observado también alteraciones en la calidad y cantidad del moco gástrico (116).

La indometacina, la fenilbutazona y otros antiinflamatorios no esteroides pueden dañar también la barrera mucosa gástrica (79) y disminuir la cantidad y calidad del moco gástrico y la secreción de bicarbonato (110), (117). Esto probablemente está en relación con su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas (40), (109), (118), (119).

La relación entre los glucocorticoides y las úlceras de stress es más discutida y difícil de evaluar ya que

las dosis empleadas actualmente en el estado de shock, el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto u otra situación crítica, son mucho más altas que las -- utilizadas en padecimientos crónicos y, en general, por períodos muy cortos (77).

Se cree que los esteroides ejercen un papel permisivo sobre la secreción gástrica de ácido y que son necesarios para mantener dicha secreción (120).

En opinión de Moody y Cheung, los esteroides no rompen por sí mismos la barrera mucosa gástrica, pero pueden potenciar el aumento de la permeabilidad de la mucosa -- inducido por ASA u otras sustancias y, a dosis farmacológicas, podrían evitar la formación de úlceras de stress (81). Matsumoto y su grupo, estudiaron 48 pacientes en estado de shock por diferente causa y encontraron que, en los pacientes a quienes se les habían administrado esteroides a dosis farmacológicas y por períodos cortos de tiempo, la incidencia de ulceración fue sólo del 5.9% en comparación con el -- grupo placebo en quienes la incidencia fue 57.9%; de estos resultados concluyeron que lo glucocorticoides pueden disminuir la incidencia de úlceras de stress en los estados de -- bajo flujo asociados a shock séptico, hemorrágico y cardiogénico (121).

Larson y col. señalan que la hipersecreción de -- ácido observada en los pacientes con úlceras de Cushing no se puede atribuir a los glucocorticoides, sino a estimulación vagal (82).

Es posible que los esteroides favorezcan la le--- sión de la mucosa gástrica por disminución de la cantidad -- de ácido araquidónico disponible para síntesis de prosta -- glandinas (40).

ALTERACION DE LA CAPACIDAD AMORTIGUADORA

Diversos autores han puesto en tela de juicio que la ruptura de la barrera mucosa gástrica sea el componente esencial en la patogénesis de las úlceras de stress (81),-- (91) y, aun cuando consideran que desempeña un papel importante, creen que la alteración de la capacidad amortiguadora de la mucosa constituye el factor más determinante en la aparición de las úlceras de stress (75), (106).

O'Brien y Bushell demostraron que la capacidad de la mucosa de tolerar la retrodifusión de H^+ , depende del estado ácido-base del tejido y que el bicarbonato desempeña un papel fundamental en la defensa de la mucosa gástrica; los factores involucrados en el equilibrio ácido-base de la mucosa gástrica son: el estado secretor de la misma, el equilibrio ácido-base sistémico, el flujo sanguíneo y la integridad metabólica de la célula (110), (122).

La secreción de H^+ por las células parietales se acompaña de un movimiento de álcali (HCO_3^-) hacia el líquido intersticial en cantidad equivalente a los H^+ secretados (74). Kivilaakso y col. y otros autores demostraron que la inhibición de la secreción de ácido con bloqueadores de los receptores H_2 de la histamina en presencia de ácido en la luz del estómago, disminuye de manera severa e irreversible la diferencia de potencial, la resistencia y la corriente de cortocircuito, abate el pH intramural y produce ulceración de la mucosa; tales efectos no se observaron cuando el estado secretor de la mucosa se encontraba intacto y, más aún, al estimular la secreción de ácido con histamina, el pH no se modificó y la incidencia de ulceración fue menor.-

De éstos estudios, concluyeron que la marea alcalina que se asocia a la secreción de H^+ es importante en la protección del tejido contra la ulceración (106), (123), (124).

El equilibrio ácido-base sistémico contribuye también a la defensa de la mucosa. Normalmente, cierta cantidad de H^+ difunde al interior del epitelio de la mucosa gástrica y es neutralizado dentro de las células; éstas obtienen bicarbonato del intersticio para esta acción amortiguadora; cuando, por ruptura de la barrera mucosa gástrica, la retrodifusión de H^+ aumenta y éstos se encuentran en mayor cantidad en el interior de las células y en el intersticio, se requiere de un aporte continuo y suficiente de bicarbonato; si el flujo sanguíneo disminuye o la concentración de bicarbonato en el flujo que llega es menor, no se puede llevar a cabo una amortiguación adecuada. La acidosis hace a la mucosa más vulnerable al ácido intraluminal; los factores que mejoran el aporte de bicarbonato la tornan más tolerante y disminuyen la incidencia de ulceración; de aquí la importancia de revertir la acidosis metabólica y los estados que conducen a hipoxia y acidosis tisular (2), (110), (125).

La anhidrasa carbónica se encuentra en altas concentraciones en el interior de las células parietales y en las células del epitelio superficial de la mucosa gástrica; participa en la secreción de H^+ por las células parietales y en la formación del HCO_3^- que pasa al intersticio y de ahí a la sangre durante el proceso secretor; en las células del epitelio superficial, toma parte en la formación del HCO_3^- que se secreta hacia la luz gástrica y queda, en determinada proporción, atrapado en la capa de moco que recubre al epitelio (30), (31). La acetazolamida bloquea la secreción de H^+ por las células parietales, la formación del HCO_3^- que regresa a la sangre y la del que se secreta hacia

la luz del estómago (110),(126). Otros agentes (aspirina, in-
dometaciona, sales biliares etc...), además de aumentar la
retrodifusión de H^+ , disminuyen a la vez la secreción de --
 HCO_3^- (40),(110).

El moco que recubre a las células del epitelio de
la mucosa gástrica y es secretado por ellas, protege a la -
mucosa subyacente no sólo de la lesión mecánica; las gluco-
proteínas y glucolípidos del moco participan en la regula-
ción de la actividad péptica y retardan la difusión de H^+ a
través de la mucosa (30),(110); además, una glucoproteína -
del moco es capaz de inhibir la secreción gástrica de ácido
(28),(34). La aspirina disuelve las glucoproteínas y gluco-
lípidos del moco (113); ésta y otras sustancias antiinfla-
matorias y quizá también los glucocorticoides disminuyen la
producción de moco, lo que permite al ácido y la pepsina te-
ner mayor acceso al epitelio de la mucosa gástrica (118); -
este efecto se considera secundario a la inhibición de la -
síntesis de prostaglandinas (40),(109),(110).

ALTERACION DE LA CAPACIDAD DE REGENERACION DEL EPITE- LIO

Gracias a un proceso continuo de descamación y mi-
gración, las células del epitelio superficial de la mucosa
gástrica son substituidas por células nuevas; el proceso de
recambio se efectúa en 1 - 3 días; aproximadamente medio mi-
llón de células se descama por minuto (127). Las lesiones -
de la mucosa gástrica inducidas por stress frecuentemente -
desaparecen en 24 horas o menos, aun cuando se encuentre --

afectado todo el fundus y el duodeno (77); se cree que el sangrado se presenta cuando las áreas dañadas de la mucosa quedan expuestas a la actividad ácido-péptica antes de que se lleve a cabo el proceso de recambio celular (78); la --- ACTH y los glucocorticoides disminuyen, al parecer, la tasa de recambio (120), las prostaglandinas la incrementan y los medicamentos que bloquean la síntesis de éstas últimas alteran este proceso (128).

ALTERACION DEL MECANISMO DE CITOPROTECCION

En la mucosa gastrointestinal, se encuentran cantidades elevadas de prostanoïdes junto con las enzimas responsables de su síntesis y degradación (129). Las prostaglandinas E, I y A inhiben la secreción gástrica de ácido y protegen a la mucosa de diversos agentes lesivos (109), --- (128), (129). Esta capacidad protectora de las prostaglandinas, a la que Robert denominó citoprotección (130), suele separarse de su efecto inhibidor de la secreción gástrica de ácido (40). Las acciones citoprotectoras de las prostaglandinas incluyen: conservación de la integridad de la barrera mucosa gástrica, estímulo de la síntesis y secreción de moco y de la producción de bicarbonato, aumento del flujo sanguíneo de la mucosa y del recambio celular (40), (110), (128), (129).

No se han definido los mecanismos por los que las prostaglandinas inhiben la secreción de ácido y ofrecen citoprotección (129); algunos autores consideran que las PGs inhiben la secreción gástrica de ácido por acción directa -

sobre las células oxínticas (118); en opinión de Dousa y -- col., la inhibición de la secreción de HCl se puede atribuir, más que a las prostaglandinas, a sus precursores los en doperóxidos que bloquean los mecanismos intracelulares de la secreción de H^+ , y a un mucopolisacárido y/o glucoproteína del moco con efecto inhibitor de la secreción gástrica de ácido y secretado por las células epiteliales bajo la acción estimulante de las prostaglandinas (34); éstas inducen además, en las células epiteliales, la secreción de bicarbonato y el recambio celular (110),(129).

En varios estudios experimentales, se ha demostrado que las prostaglandinas impiden el desarrollo de las úlceras de stress y las lesiones inducidas por medicamentos que bloquean la síntesis de las mismas (40),(109),(129),--- (131); Basso y col. creen que el stress puede inhibir de manera específica la síntesis de estos compuestos (109).

ALTERACION DEL FLUJO SANGUINEO (ISQUEMIA)

La isquemia de la mucosa gástrica constituye uno de los factores o el factor más importante en la patogénesis de las úlceras de stress (78),(79),(84),(108),(109),--- (121),(132) y, aunque para varios autores tiene prioridad la alteración de la capacidad amortiguadora de la mucosa gástrica (74),(78),(106), resulta difícil concebir que ésta última se conserve cuando el flujo sanguíneo es deficiente- (78).

Se han propuesto varias teorías para explicar el daño de la mucosa gástrica por isquemia. Unos autores opinan que la isquemia rompe la barrera mucosa gástrica, condicionando así la retrodifusión de H^+ (79), (121); Menguy y col. sostienen que el déficit de energía, resultante de la hipoxia y la falta de nutrientes consecutivos a la isquemia, produce focos de necrosis en la mucosa sobre los que actúan el ácido y la pepsina, produciendo ulceración y sangrado (78), (132); para Matsumoto y su grupo, la trombosis de la microcirculación, secundaria a isquemia por vasoconstricción, constituye el evento crucial en la patogénesis de las úlceras de stress (103), (119), (131); Fiddian-Green y col. creen que la disminución del pH intramural del estómago por metabolismo energético deficiente e hipoxia tisular debida a un aporte de oxígeno pobre, origina las úlceras de stress (108); Ritchie, Rees y col. y otros autores sostienen que la isquemia impide la remoción o amortiguación adecuada de los H^+ que retrodifunden cuando se produce la ruptura de la barrera mucosa gástrica por sales biliares o por otra causa (81), (87), (91), (105), (112).

Da la impresión que los diversos autores centran su atención más en un evento en particular que en el conjunto de eventos que la isquemia puede desencadenar.

Como respuesta al stress agudo por trauma grave, cirugía mayor, quemaduras extensas, estado de shock o sepsis, se suscita una serie de acontecimientos que determinan la posibilidad de supervivencia del individuo; la integración de los mismos, conocida como respuesta neuroendócrino-metabólica al trauma, se lleva a cabo a través del hipotálamo, del simpático, de las suprarrenales, del hígado y del riñón como principales vectores de esta respuesta que engloba a todo el organismo. La intensa descarga simpático-adrenérgica desencadena cambios hemodinámicos que disminuyen los ---

efectos de la hipovolemia y de la hipoxia en órganos vitales, pero comprometen la irrigación tisular de la piel, sistema músculo-esquelético, tejido conectivo y el área esplácnica; aunado a esto y gracias a una mayor producción de glucocorticoides, glucagon y hormona del crecimiento, se instala un estado hipermetabólico con gran flujo de substratos de la periferia hacia el hígado, incremento de la glucolisis, la gluconeogénesis, la ureagénesis y el nivel de ácidos grasos y aminoácidos en la sangre; este hipermetabolismo se traduce en un catabolismo acentuado con balance nitrogenado negativo. Tales cambios hemodinámicos y metabólicos aseguran un flujo sanguíneo y aporte adecuado de oxígeno y nutrientes a áreas vitales a costa del sacrificio de otras, entre ellas, la esplácnica (75), (76), (121), (135). (134).

La disminución del flujo sanguíneo -isquemia- limita el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos e impide la remoción de los productos de desecho (135). La isquemia desencadena en las células una serie de alteraciones bioquímicas, funcionales y estructurales que culminan con la muerte celular (134). Basta una hora de isquemia para obtener evidencia morfológica de estos cambios (135). La sepsis, aún en fase de hiperdinamia, produce cambios macrocirculatorios, microcirculatorios y reológicos que condicionan una irrigación tisular deficiente que, aunada a trastornos en el transporte efectivo de oxígeno, condiciona hipoxia celular; ésta inicia en las células la serie de eventos que acaban con la muerte celular (134).

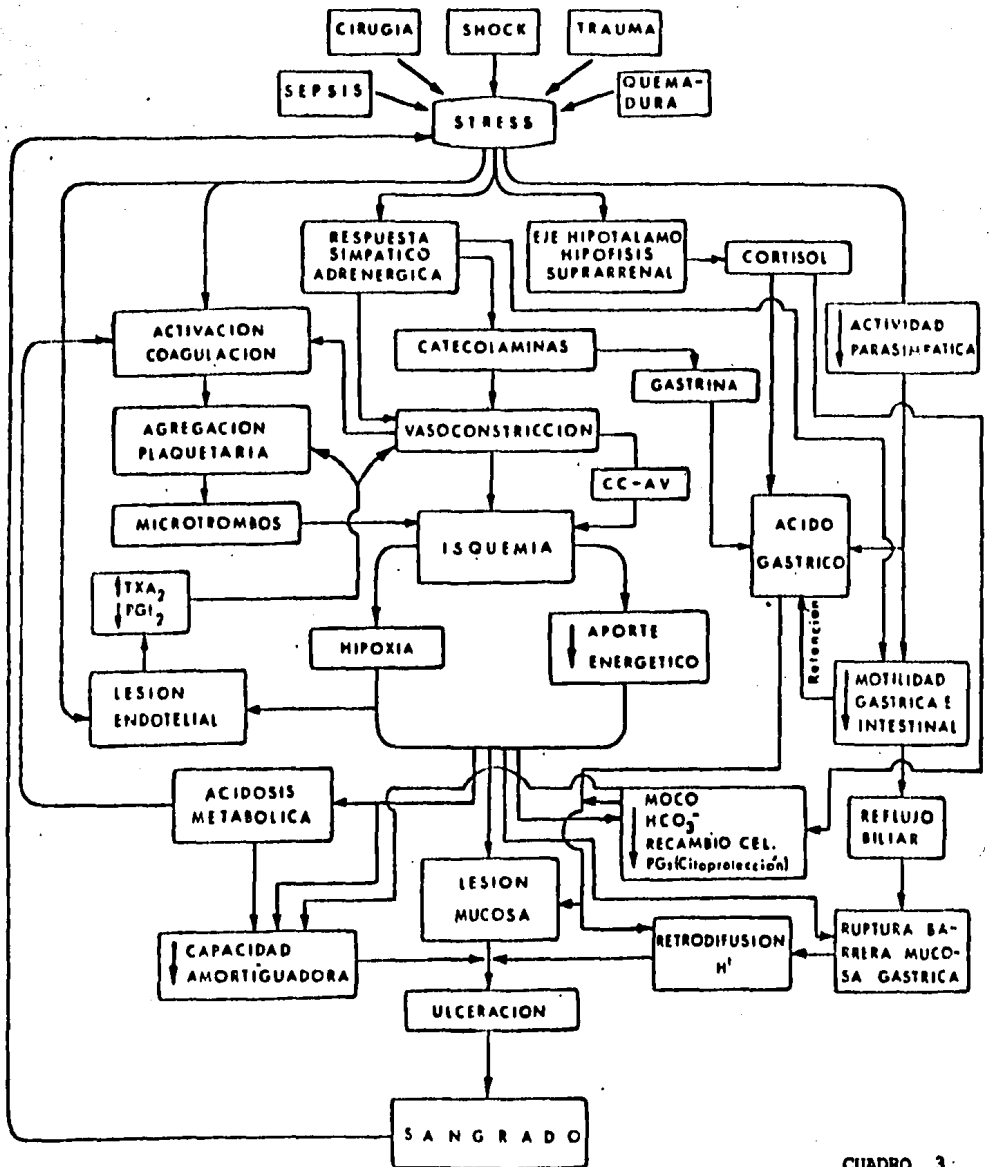
Varios autores han demostrado que la PO_2 intracelular, la diferencia de potencial y el pH intramural de la mucosa gástrica disminuyen durante la isquemia y el choque endotóxico (108), (112) y, aunque hay autores que opinan que la isquemia consecutiva a choque hemorrágico y a la administración de vasopresina, no hace a la mucosa más permeable -

al ácido secretado y que la infusión intrarterial de E. coli no rompe la barrera mucosa gástrica a pesar de que se desarrollen erosiones en la mucosa (81), resulta difícil creer que así suceda; como señala Menguy y col., si la mucosa gástrica tiene una tasa metabólica alta y sus reservas de glucógeno son pobres, ¿cómo es posible que en condiciones de hipoxia y déficit de substrato energético se lleven a cabo los fenómenos que constituyen la defensa de la mucosa gástrica? (78),(108),(112),(132).

Es importante señalar además que, aunque se logre una reanimación adecuada, una vez que, a consecuencia de la isquemia, se desarrolla edema celular, el flujo sanguíneo a los tejidos, el aporte de oxígeno y de nutrientes y su difusión no se restablece de manera inmediata debido a edema del parrénquima y del epitelio vascular y debido a la producción de trombos en la microcirculación por estasis y activación del sistema de coagulación, por alteración de la capacidad de depuración del sistema retículo-endotelial para eliminar partículas y microagregados y por ruptura del equilibrio entre prostaciclina y tromboxano A_2 ; los microtrombos y la vasoconstricción adicional, inducida por el tromboxano A_2 , agravan y perpetúan la isquemia (136).

Los estudios de Hardaway (137) y los de Shah y col. (136) sobre la trombosis de la microcirculación, más la evidencia anatomopatológica aportada por Margaretten y McKay, quienes demostraron la existencia de trombos en la microcirculación gástrica (138) apoyan la hipótesis de Matsumoto y su grupo de que la trombosis microcirculatoria secundaria a isquemia por vasoconstricción origina focos de necrosis en la mucosa gástrica (119); el éxito que estos autores han obtenido en la profilaxis de las úlceras de stress con dosis bajas de heparina, aspirina a pequeñas dosis, dipiridamol y aminofilina parece confirmar sus concep-

PATOGENESIS DE LAS ULCERAS DE STRESS



tos (103), (119), (131)..

Del análisis de los 3 factores fundamentales involucrados en la patogénesis de las úlceras de stress: presencia de ácido y pepsina en la luz del estómago, alteración de los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica y disminución del flujo sanguíneo de la mucosa (isquemia), se puede concluir que es la combinación de éstos (91), (97), (112), cualquiera que sea el evento desencadenante, lo que conduce a la formación de las lesiones de la mucosa gástrica que, ante la persistencia del stress, evolucionan a úlceras y condicionan sangrado (77), (88); no obstante, parece razonable creer que, en el enfermo en estado crítico, la isquemia y su séquito de alteraciones constituyen probablemente el factor más importante (78), (79), (84), y no parece descabellado considerar que así como la hipoxemia, la hipercapnea y el aumento del trabajo respiratorio nos hablan de la insuficiencia de este aparato; los trastornos del sensorio, de insuficiencia cerebral; la oliguria, de insuficiencia renal, etc... (134), el sangrado de tubo digestivo alto por úlceras de stress nos habla de insuficiencia gastrointestinal. (Cuadro 3).

Tal insuficiencia gastrointestinal podría explicar por qué, en los pacientes en estado de shock -según reportaron Maldonado MA y Morales Camporredondo I-, la duración del sangrado de tubo digestivo alto fue más prolongada (169).

ULCERA PEPTICA

El sangrado de tubo digestivo alto por úlcera péptica puede también condicionar el ingreso de un paciente a la Unidad de Terapia Intensiva, tanto para manejo y monitoreo de los trastornos hemodinámicos condicionados por la hemorragia y de otros trastornos concurrentes como para prevenir posibles complicaciones; entretanto, se establecerán los lineamientos a seguir para ratificar o precisar el diagnóstico y se decidirá el tratamiento más pertinente (1), (2).

DEFINICION

La úlcera péptica crónica es, por definición, una úlcera que se presenta en aquellas porciones del tracto digestivo que están en contacto con el jugo gástrico. Puede aparecer en la porción inferior del esófago, en el estómago, en el duodeno, en el yeyuno después de gastroenterostomía, en la porción distal del duodeno y en el yeyuno en los pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison y en el divertículo de Meckel que contiene mucosa gástrica ectópica. Si bien el término úlcera péptica comprende a todas las posibilidades señaladas, se recomienda, en clínica, designar a las lesiones de acuerdo a su localización anatómica (139).

EPIDEMIOLOGIA

Se considera que en Estados Unidos de Norteaméri-

ca del 5 al 10% de la población adulta (mayores de 20 años) desarrollará, en algún momento de su vida, este padecimiento (140), (141). En México, en el Instituto Nacional de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", la frecuencia estimada de úlcera péptica hace 20 años fue de 7.0% y en 1980 de 6.4% (142).

La úlcera péptica tiende a la recurrencia; aproximadamente el 50% de las úlceras duodenales recurren en el lapso de un año y el 80 - 90% en un lapso de dos años. La úlcera duodenal es aproximadamente 2 - 3 veces más frecuente en varones que en mujeres; clínicamente, se le diagnostica con una frecuencia 4 veces mayor que a la úlcera gástrica; ésta también predomina en el varón en relación de 1.5:1 aproximadamente. La úlcera duodenal es más frecuente en la 5a. década de la vida, la gástrica en la 6a. década (140), (141), (142), (143), (144).

De las complicaciones de la úlcera péptica (hemorragia, estenosis, penetración, perforación), la más común es el sangrado. En los pacientes con úlcera duodenal, el sangrado se presenta en el 15 - 20% de los casos y puede recurrir en el 40% de los enfermos que tuvieron un episodio previo de sangrado; en los casos de úlcera gástrica, la hemorragia ocurre en el 25% de los pacientes aproximadamente (143); en el I.N.N. "Dr. Salvador Zubirán", en 1980, se registró hemorragia en el 19.6% de los pacientes con úlcera duodenal y en el 35.8% de aquéllos con úlcera gástrica (142). En los niños, la frecuencia de úlcera péptica es de 1/5 - 1/10 de la reportada en adultos (144) y la hemorragia constituye probablemente su principal manifestación (1), (145). Las otras complicaciones de la úlcera péptica ocurren con frecuencia mucho menor (142). La mortalidad global asociada a úlcera péptica, en México, es del 8.7%, siendo mayor para las esofágicas (75%) y menor para las gástricas --

(13.2%) y aún menor para las duodenales (5.8%) (142).

ANATOMOPATOLOGIA

La úlcera duodenal generalmente es profunda y --- bien demarcada; tiende a penetrar a través de la submucosa y con frecuencia la hace hasta la capa muscular; el fondo de la úlcera suele estar cubierto por material necrótico -- (necrosis eosinofílica) que descansa sobre una base de tejido de granulación rodeado por tejido fibroso en cantidad variable; el lecho de la úlcera puede contener sangre o exudado con material proteico, eritrocitos y células propias de proceso inflamatorio agudo y crónico; más del 95% de ellas se desarrollan en la primera porción del duodeno y el 90% - aproximadamente se localizan en los primeros 3 cm que si -- guen a la unión de la mucosa pilórica con la duodenal; son de forma redonda u oval, pero pueden ser irregulares o elípticas; su diámetro, por lo general, es menor de 1.0 cm; rara vez alcanza de 3 - 6 cm; éstas úlceras gigantes se identifican con dificultad en los estudios radiológicos, por lo que el diagnóstico se establece comúnmente por endoscopia o en el transoperatorio o la autopsia (143),(146).

Las úlceras gástricas son, histológicamente, similares a las duodenales; son profundas y penetran más allá de la mucosa; casi todas las úlceras gástricas benignas se localizan en el antro, en una zona inmediatamente distal a la unión de la mucosa antral con la mucosa secretora de ácido del cuerpo del estómago; la localización de esta zona de unión es variable; en general, el antro se extiende hasta -

los dos tercios inferiores de la curvatura menor y el tercio inferior de la curvatura mayor; las úlceras gástricas benignas son rara en el fundus; casi siempre se acompañan de gastritis y de atrofia de la mucosa en grado variable -- que afecta también al antro; la gastritis puede o no existir en las úlceras asociadas a la ingesta de aspirina; éstas últimas suelen aparecer en el antro, pero no se confinan a la zona de unión de la mucosa antral con la mucosa de células parietales como sucede con las úlceras gástricas comunes (143), (146).

P A T O G E N E S I S

La patogénesis de la úlcera péptica crónica no está bien establecida; no existe un factor etiológico único, diversos factores participan a la vez. Se considera que los factores más importantes en el desarrollo de la úlcera péptica son;

- 1- LA ALTERACION DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA DE LA MUCOSA GASTRICA
- 2- LA SECRECION GASTRICA DE ACIDO
- 3- LA ACTIVIDAD PEPTICA
- 4- ALTERACIONES DE LA MOVILIDAD GASTRICA

ALTERACION DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA DE LA MUCOSA GASTRICA.

La mucosa del estómago se defiende la actividad

ácido-péptica gracias a la barrera mucosa gástrica, la secreción de moco y bicarbonato, la regeneración epitelial, -- el mecanismo de citoprotección y el flujo sanguíneo mucoso (140), (147).

La barrera mucosa gástrica, que mantiene a los H^+ dentro de la luz del estómago, ha sido considerada como el mecanismo protector más importante que impide la formación de úlceras gástricas; diversas sustancias (aspirina, etanol, sales biliares, vinagre y otras) pueden romperla, lo que permite la retrodifusión de H^+ y el daño subsecuente de la mucosa (23), (141), (143), (147).

El moco que recubre al epitelio superficial de la mucosa gástrica ejerce su acción protectora gracias a su -- firme adherencia al tejido subyacente, a su cohesividad que lo hace relativamente impermeable a diferentes agentes químicos, a su impermeabilidad específica a la pepsina, a sus propiedades de adsorción y a su capacidad amortiguadora --- (30), (110), (113), (147). El moco se renueva de manera continua; si la tasa de remoción supera a la de secreción o si se alteran los componentes del mismo, el epitelio superficial queda expuesto a la actividad ácido-péptica. (113), --- (148).

Las células del epitelio superficial tienen una gran capacidad de regeneración; gracias a ellas, se mantiene la capa de moco, la secreción de bicarbonato y la barrera mucosa gástrica; si la tasa de exfoliación aumenta o la de renovación disminuye, no se subsanarán las lesiones sufridas, y si la función de dichas células se altera, disminuirá la producción de moco y de bicarbonato y se facilitará la retrodifusión de H^+ . La ACTH, la cortisona, la aspirina y la fenilbutazona disminuyen la tasa de secreción de moco y su contenido de glucoproteínas; la ACTH y la cortisona

reducen la tasa de renovación de las células epiteliales; - la aspirina, la fenilbutazona y otras drogas incrementan la tasa de exfoliación sin aumento concomitante en la tasa de renovación (113), (120), (127). En la gastritis, se observa - disminución de la secreción de moco y prostaglandinas (144) así como aumento de la retrodifusión de H^+ (149).

El estado nutricional de los pacientes participa también en la patogénesis de la úlcera péptica (144). Se ha demostrado que las dietas con alto contenido proteico amentan la resistencia de la mucosa a la digestión ácido-péptica y que las dietas con contenido proteico pobre favorecen la ulceración (148).

Se ha atribuido mayor importancia a las alteraciones del flujo sanguíneo en la patogénesis de las úlceras de stress que en la úlcera péptica (78), (79). Ya Virchow, en - 1856, había sugerido que la oclusión vascular aséptica de - los pequeños vasos nutrientes de la mucosa inducida por vasoespasmo, trombosis, embolia o endarteritis podría originar necrosis y ulceración subsecuente, y se había pensado - también que la forma de túnel de la úlcera podría corresponder a una zona de infarto; la embolia o la vasoconstricción severa de los pequeños vasos de la mucosa pueden producir - lesiones agudas del estómago o del duodeno; la serotonina y su precursor la hidroxitriptamina, producen ulceración de - la mucosa a pesar de que disminuyen la secreción gástrica - de ácido, probablemente por alteración de los mecanismos de defensa inducida por disminución del flujo sanguíneo local; de hecho, en los pacientes con síndrome carcinoide, la incidencia de la úlcera péptica es mayor (150).

La asociación frecuente de úlcera péptica con padecimientos que condicionan estasis venosa se ha atribuido - a que las alteraciones del flujo sanguíneo disminuyen la re

sistencia de la mucosa (144), (150).

La anatomía patológica no ha confirmado la teoría del infarto y la oclusión arterial en la génesis de la úlcera péptica; sin embargo, se acepta que las alteraciones circulatorias locales o generales contribuyen a este padecimiento. En los pacientes de edad avanzada, el retardo en la cicatrización de la úlcera y la hemorragia se consideran relacionados a alteraciones vasculares (150).

El mecanismo de citoprotección ha captado la atención de clínicos e investigadores en los últimos años. No se ha definido aún de qué manera las prostaglandinas ejercen este efecto (129). Además de inhibir la secreción gástrica de ácido, las prostaglandinas estimulan la secreción de moco y la producción de bicarbonato, aumentan el flujo sanguíneo de la mucosa, incrementan el recambio de células gástricas y refuerzan la barrera mucosa gástrica (40), (128), (130). La inhibición de la síntesis de las mismas es causa de úlceras gastrointestinales, en tanto que la estimulación de la síntesis o la administración de análogos exógenos de las mismas protege a la mucosa de la lesión (109), (113), (130); además, las prostaglandinas son responsables de la protección que proporcionan los irritantes débiles frente a la lesión ocasionada por irritantes potentes (citoprotección adaptativa) (129).

Rachmilewitz y col. encontraron que la síntesis de prostaglandinas es menor en el duodeno que en el estómago y que, en los pacientes con úlcera péptica, la síntesis de estos compuestos se encuentra disminuida (151).

La aspirina y otras drogas antiinflamatorias no esteroides inhiben la síntesis de prostaglandinas (40) (113); los esteroides disminuyen probablemente la disponibilidad

de ácido araquidónico para la síntesis de las mismas (40).

En estudios recientes, se ha demostrado que el -- efecto benéfico de la cimetidina se debe no sólo a sus propiedades antisecretoras, sino también a que estimula la síntesis de prostaglandinas y el recambio de células gástricas (129).

La mayoría de los conceptos expresados sobre los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica, los expuso Ivy hace poco más de 30 años, en las líneas siguientes : "el estómago no se autodigiere cuando su circulación es adecuada, cuando la tolerancia de las células al ácido y la pepsina - no está excedida y cuando las condiciones de nutrición son suficientes para la regeneración y proliferación de las células de la mucosa gástrica y para la secreción de moco. El intestino no se digiere a sí mismo cuando la circulación es suficiente, cuando la reacción de dilución, neutralización y amortiguamiento entre el jugo gástrico, la secreción de Brunner, el jugo intestinal, la bilis y el jugo pancreático se mantienen dentro de los límites de la tolerancia de la mucosa para el ácido y la pepsina y el jugo pancreático activo. Todos los otros tejidos que no son la mucosa gastrointestinal parecen estar sujetos a la digestión por jugo gástrico secretado en cantidad y concentración comunes. Deficiencias en la red sanguínea que irriga cualquier tejido , - inclusive la mucosa gastrointestinal, predisponen a la digestión del mismo por el jugo gástrico secretado en cantidad y concentración ordinarias" (69).

PRESENCIA DE ACIDO Y ACTIVIDAD PEPTICA

Se acepta que la presencia de ácido y pepsina es una condición "sine qua non" en la génesis de la úlcera péptica (27), (139), (143); algunos autores creen que es el factor más importante (140), otros le confieren un papel secundario (144); sin embargo, no existe en la literatura ningún reporte de úlcera péptica, en especial gástrica, en sujetos con aquilia bien demostrada (139).

Se cree que, en muchos pacientes con úlcera duodenal, el factor más importante en la patogénesis de la úlcera es la hipersecreción gástrica de ácido y pepsina; éstos en cantidad, concentración y, probablemente, presión mayores, al estar en contacto con el duodeno por períodos mayores de tiempo durante el día, determinan la formación de la úlcera; sin embargo, en la mitad a dos tercios de los pacientes con úlcera duodenal, la secreción gástrica de ácido se encuentra dentro de lo normal (27), (143), (152).

La hipersecreción se manifiesta por mayor secreción basal, mayor respuesta a los estímulos y mayor secreción en respuesta a la estimulación máxima (27). La hipersecreción se ha atribuido a aumento en la masa de células parietales, a mayor liberación de gastrina, a alteración de los mecanismos que normalmente inhiben la secreción gástrica o a hiperactividad vagal (27), (143), (152), (153), (154).

Se ha demostrado que los pacientes con úlcera duodenal tienen en promedio $1.8 - 1.9 \times 10^9$ células parietales con una capacidad de secreción de 42 mEq/hora de ácido gástrico en comparación con sujetos normales cuya población de

células parietales es de $0.82 - 1.0 \times 10^9$ con una capacidad de secreción de 22 mEq/hora; sin embargo, las variaciones - entre los dos grupos son tan amplias que la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal caen dentro del rango de la normalidad. La cantidad de células oxínticas no sólo es mayor en los pacientes ulcerosos de ambos sexos, sino que normalmente es mayor en el hombre que en la mujer, lo que puede explicar que la úlcera duodenal sea más frecuente en los primeros que en las segundas. Tal hiperplasia de células parietales puede ser de origen hereditario o ser el resultado de hiperestimulación vagal o gástrica o de otros factores endócrinos como hormona del crecimiento u hormonas sexuales (27), (48), (143), (155).

Los pacientes con úlcera duodenal secretan mayor cantidad de pepsina y tienen niveles séricos de pepsinógeno I más elevados; este aumento en los niveles séricos de pepsinógeno I se hereda como una característica autosómica-dominante y, en los pacientes con este rasgo, la úlcera duodenal se presenta con una frecuencia ocho veces mayor que en la población general (27), (140), (143).

Los niveles séricos de gastrina, en condiciones basales, son normales en los pacientes con úlcera duodenal; sin embargo, se ha observado que en respuesta a la alimentación o la administración de bombesina, liberan gastrina en mayor cantidad y por tiempo más prolongado (27), (143). Aunque algunos autores han encontrado que el contenido de gastrina antral es normal en los pacientes con úlcera duodenal (27), otros han reportado aumento de la actividad de gastrina antral en los pacientes con úlcera duodenal (156); en base a esto y a que hay evidencia de que la liberación de gastrina ante la estimulación vagal se encuentra aumentada en los pacientes con úlcera duodenal (27), se ha sugerido que estos enfermos podrían tener hiperplasia de las células G -

como consecuencia de la hiperactividad vagal. La mayor liberación de gastrina puede ser la responsable de la hiperplasia de las células parietales en los pacientes con úlcera duodenal (27),(48),(155).

Se ha observado también que, en los pacientes con úlcera duodenal, el ácido intraluminal inhibe con menor -- efectividad la liberación de gastrina y la secreción gástrica de ácido, lo que sugiere alteración del mecanismo de inhibición antral (143),(150). Se ha sugerido a la vez que la alteración del mecanismo de inhibición duodenal podría ser el responsable de la hipersecreción gástrica de ácido; sin embargo, no se cuenta con datos suficientes para apoyar que la alteración primaria de este mecanismo sea la responsable de la hipersecreción de ácido; se cree más bien que la alteración es secundaria a daño duodenal previo (61),(150).

La hiperactividad vagal, como se señaló, puede ser causa de hiperplasia de las células parietales y de mayor liberación de gastrina (27),(143); la vagotomía abate la hipersecreción y disminuye la capacidad de respuesta de las células parietales a otros secretagogos (histamina, penta--gastrina); la administración de drogas colinérgicas restablece la hipersecreción y la mayor capacidad de respuesta a los secretagogos en los pacientes con úlcera duodenal (27).

En los pacientes con úlcera gástrica, el ácido y la pepsina se consideran también necesarios para el desarrollo de la úlcera; sin embargo, a diferencia de los pacientes con úlcera duodenal, en los casos de úlcera gástrica, la secreción de ácido es normal o incluso menor que en sujetos normales; por tal motivo, se cree que en estos pacientes, las alteraciones primarias de la resistencia de la mucosa y/o la lesión directa de la misma son los factores más importantes en la patogénesis (157),(158).

Diez a veinte por ciento de los pacientes con úlcera gástrica tienen también úlcera duodenal; los pacientes con ambos tipos de úlcera y aquellos con úlcera del canal pilórico presentan un patrón de secreción y cuadro clínico-semejantes a los encontrados en los pacientes con úlcera duodenal (157); sin embargo, estudios recientes no parecen confirmar estos datos; por el contrario, indican que los pacientes con úlcera gástrica y con úlcera prepilórica responden a la estimulación con alimentación fingida de manera semejante a los sujetos normales (154).

Se ha sugerido que el defecto primario en los pacientes con úlcera gástrica es un aumento en la permeabilidad de la barrera mucosa a los H^+ ; la mayor cantidad de H^+ retrodifundidos llevaría a la producción de la úlcera y explicaría la aparente disminución de la secreción de ácido gástrico de estos pacientes (28), (159).

Dado que las úlceras gástricas benignas suelen acompañarse de gastritis y atrofia de la mucosa en grado variable con disminución en la secreción de moco y la síntesis de prostaglandinas, se ha pensado que la gastritis crónica constituye un factor que predispone al desarrollo de la úlcera gástrica (144), (158), (159).

Se ha observado que, en los pacientes con úlcera gástrica, el reflujo de contenido duodenal es mayor que en sujetos normales y que en pacientes con úlcera duodenal (157); el contenido duodenal en el estómago puede producir atrofia de la mucosa gástrica con disminución del número de células parietales (158); las sales biliares refluidas pueden romper la barrera mucosa gástrica facilitando la retrodifusión de H^+ , y la presencia de las mismas en el antro incrementa la liberación de gastrina (87), (112), (159). Se cree que el reflujo del contenido duodenal al estómago es -

secundario a un defecto funcional del esfínter pilórico --- (157), (158).

Los niveles séricos de gastrina se encuentran elevados en algunos pacientes con úlcera gástrica, pero este aumento se limita a aquellos pacientes con hiposecreción gástrica de ácido (157). La gastrina sérica que se encuentra elevada en los pacientes con úlcera gástrica es fundamentalmente la G-34. Se ha encontrado también que los sujetos con úlcera gástrica secretan menor cantidad de ácido en respuesta a la estimulación máxima con pentagastrina, pero liberan mayor cantidad de gastrina en respuesta al alimento (48).

El uso de varias drogas (aspirina y otras) que interfieren con los mecanismos de defensa de la mucosa o la citoprotección, se ha asociado a la aparición de úlcera gástrica (140), (141). Sarosiek y col. creen que el ASA produce erosiones gástricas agudas por disolución de los componentes del moco gástrico y que lleva a la formación de la úlcera gástrica por inhibición de la síntesis de prostaglandinas (113).

ALTERACIONES DE LA MOTILIDAD GÁSTRICA

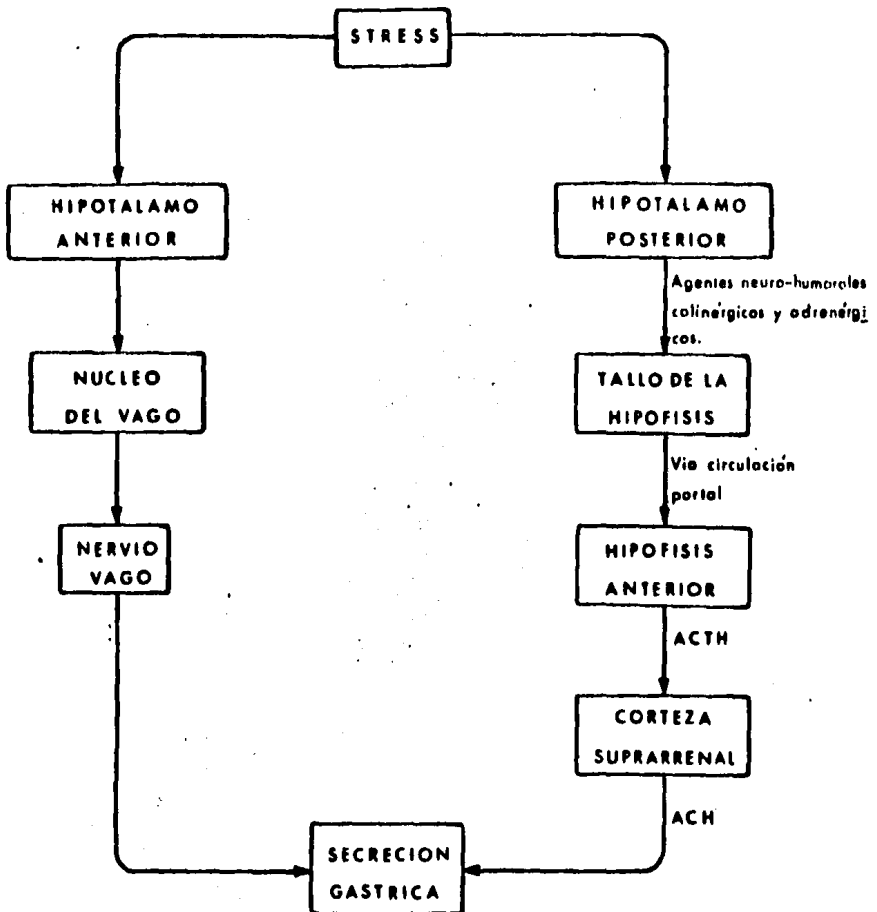
En los pacientes con úlcera duodenal, se ha observado que el vaciamiento gástrico es más rápido. Normalmente, el ácido en el duodeno retarda el vaciamiento; se ha postulado que los pacientes con úlcera duodenal carecen de este efecto inhibitorio del ácido; sin embargo, no se ha aclarado si esta alteración precede o es secundaria a la úlcera (140), (160).

Por el contrario, en los pacientes con úlcera gástrica, se ha encontrado retardo del vaciamiento gástrico.-- Se ha sugerido que éste podría condicionar hipersecreción gástrica de ácido de origen antral; sin embargo, no se ha podido demostrar diferencia significativa en el vaciamiento gástrico de los pacientes con úlcera gástrica y sujetos normales, además de que en los pacientes con úlcera gástrica crónica, la secreción de ácido se encuentra normal o por -- abajo de lo normal. Tampoco se ha aclarado si el retardo en el vaciamiento es primario o secundario a la úlcera gástrica (140), (157), (158).

FACTORES PSICOLOGICOS

El stress, como la hipoglucemia inducida, estimula al hipotálamo anterior y posterior; el hipotálamo anterior ejerce su acción sobre la secreción gástrica de ácido a través del vago; el hipotálamo posterior, a través de las suprarrenales; por tal motivo, se habla de dos fases; una temprana o vagal y una tardía o humoral; ésta última puede ser bloqueada con agentes bloqueadores adrenérgicos y también con drogas anticolinérgicas (Cuadro 4). La fase humoral es pequeña en pacientes con vagotomía bilateral, no se observa en los casos de adrenalectomía y sólo se manifiesta plenamente si la fase vagal está presente. Se cree que la fase adrenal puede contribuir a la formación o reactivación de una úlcera, no tanto por aumento de la secreción gástrica de ácido -lo cual sucede en forma discreta-, sino por sinergismo con la estimulación del vago (49).

STRESS Y SECRECION GASTRICA



Sun DCH: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. En Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Sección III. 3a. edición, Philadelphia, W.B. Saunders and Company, 1974 p. 592.

El stress emocional y diversas situaciones afectivas, agudas y crónicas, aumentan los niveles de catecolaminas (161). La adrenalina aumenta los niveles séricos de gastrina (162) y puede así condicionar aumento de la secreción gástrica de ácido; sin embargo, durante el ejercicio intenso, el aumento de las catecolaminas no se acompaña de aumento en los niveles séricos de gastrina (48).

Se piensa actualmente que no existe un tipo de personalidad propia del paciente ulceroso, pero se acepta que los estados de ansiedad crónica y el stress psíquico contribuyen a la formación o a la exacerbación de la úlcera péptica (143), (163), (168). Como señala el Dr. Jinich: " es lógico suponer que si los trastornos funcionales se repiten con frecuencia, pueden dar lugar, en unión con otros factores no psicológicos, a la aparición de trastornos orgánicos como la úlcera péptica, quizá algunas enfermedades inflamatorias del intestino y otras enfermedades no digestivas como la hipertensión arterial, el hipertiroidismo y el asma " (164). Las úlceras gástricas observadas en la población civil durante los bombardeos aéreos en la Segunda Guerra Mundial, probablemente se debieron a stress emocional (78), -- (163).

OTROS FACTORES DE RIESGO

Además de los factores ya mencionados, otras situaciones, denominadas factores de riesgo, pueden contribuir a la formación de la úlcera péptica: la presencia de gastrinoma, edad avanzada, ingesta de ciertas drogas, factores hereditarios, el hábito de fumar, consumo de café o alcohol,-

factores nutricionales y dietéticos, las condiciones de vida y determinados padecimientos (140),(141),(143),(144).

Está bien establecida la participación de la gastrina en el desarrollo de la úlcera péptica en los pacientes con gastrinoma o Síndrome de Zollinger-Ellison. La hipergastrinemia conduce a hipersecreción gástrica de ácido y ésta a ulceración. El diagnóstico debe sospecharse en los pacientes con úlceras múltiples o úlceras en sitios poco comunes y que sangran de manera importante, en los casos de úlcera péptica o sus complicaciones que recurren después de cirugía gástrica o en pacientes con hiperparatiroidismo asociado a enfermedad ulcerosa. El diagnóstico se establece determinando los niveles séricos de gastrina en condiciones basales y después de estimulación con secretina o calcio (32),(48).

La frecuencia de la úlcera tanto duodenal como gástrica - que son más frecuentes en la 5a. y 6a. década de la vida respectivamente - aumenta de manera estadísticamente significativa conforme avanza la edad (142); se desconoce la causa, pero se cree que puede estar en relación con ingesta de drogas antiinflamatorias, deterioro del estado nutricional, alteración de los mecanismos de defensa de la mucosa, enfermedades asociadas o cambios vasculares (142),(144),(150),

Como ya se comentó, el uso de aspirina y otras drogas antiinflamatorias y esteroides a dosis altas y por tiempo prolongado, puede conducir a la aparición o exacerbación de la úlcera péptica fundamentalmente gástrica (140)(141),(144).

Existen factores genéticos que participan en la patogénesis de la úlcera péptica. La úlcera duodenal es ---

aproximadamente tres veces más común en familiares de primer grado de un paciente ulceroso que en la población general; los estudios realizados en familiares de pacientes ulcerosos y en gemelos han demostrado que tal asociación es sitio-específica; un familiar de un paciente con úlcera duodenal, tiene mayor probabilidad de desarrollar este tipo de úlcera, pero no la gástrica. La úlcera duodenal es más frecuente en los pacientes con grupo sanguíneo "O", en los pacientes no secretores de los antígenos AB(H), en los pacientes con genotipo HLA-B5 y en los pacientes con deficiencia de alfa-1-antitripsina. En la mitad aproximadamente de los pacientes con úlcera duodenal, se han encontrado niveles elevados de pepsinógeno I, característica que se hereda en forma autosómica dominante (140),(143),(165).

Los fumadores tienen mayor probabilidad de desarrollar úlcera péptica que los no fumadores y, al parecer, la úlcera sana con mayor lentitud en los fumadores que en los no fumadores (140),(141), si bien, algunos autores no han podido confirmar éstos hallazgos (166). Se cree que la asociación entre el hábito de fumar y la úlcera péptica se debe a la nicotina que disminuye la presión del esfínter pilórico, lo que permite que el reflujo del contenido duodenal al estómago, y disminuye también la secreción pancreática de bicarbonato (141),(142).

El consumo de café y alcohol incrementa el riesgo de desarrollar úlcera péptica. El café, con o sin cafeína, estimula la secreción gástrica de ácido; sin embargo, algunos estudios han puesto esto en duda. No se ha demostrado que el consumo de alcohol se asocie al desarrollo de úlcera péptica y, al parecer, en cantidad moderada puede ser incluso benéfico al estimular la secreción de moco y aumentar el flujo sanguíneo de la mucosa (citoprotección adaptativa) -- (140),(141),(144),(167).

Existe poca o ninguna evidencia de que algún alimento en particular se asocie al desarrollo o exacerbación de la úlcera péptica (140). Se ha sugerido, pero no demostrado, que la hipersensibilidad (alergia), a determinados alimentos podría estar asociada al desarrollo o exacerbación de la úlcera péptica (163). Las dietas con alto contenido proteico parecen ejercer efecto protector al disminuir el índice de recurrencia de la úlcera; se cree que estas dietas aumentan la resistencia de la mucosa a la actividad ácido-péptica (148). Se ha sugerido también que las dietas con alto contenido en fibra pueden ejercer protección (141)

En los pacientes con insuficiencia renal crónica, cirrosis hepática, trasplante renal, hiperparatiroidismo, mastocitosis sistémica, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en aquéllos con títulos altos de anticuerpos contra el virus del herpes simple, se ha observado también mayor incidencia de úlcera péptica (143), (144).

La úlcera péptica es, pues, el resultado de la interacción de diversos factores : hereditarios, ambientales, psíquicos, agentes químicos como nicotina y medicamentos, mecanismos de defensa de la mucosa alterados o hipersecreción gástrica de ácido y pepsina (27), (148).

Las complicaciones propias de este padecimiento, en especial el sangrado, pueden representar una amenaza para la vida del enfermo y condicionar, por tanto, el ingreso del mismo a la Unidad de Terapia Intensiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Pingelton SK: Gastrointestinal Hemorrhage. Medical Clinics of North America 67 (6): 1215-1231, 1983.
- 2- Protell RL, Silverstein FE, Gilbert DA et al: Severe Upper Gastrointestinal Bleeding. Part I: Causes, Pathogenesis and Methods of Diagnosis. Clinics in Gastroenterology 10 (1): 17-26, 1981.
- 3- Silverstein FE, Feld AD, Gilbert DA: Upper Gastrointestinal Tract Bleeding: Predisposing factors, diagnosis and therapy. Arch Intern Med 141: 322-328, 1981.
- 4- Isselbacher KJ, Richter JM: Hematemesis, Melena and Hematochezia. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Internal Medicine. Part II, Section 5, 10th edition, New York, USA, McGraw-Hill Book Company, 1983, p. 199.
- 5- Weinschelbaum EI: Applied Anatomy of the Stomach. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 396.
- 6- Hinojosa J, Ponce J, Berenguer J: Anatomofisiología del Tubo Digestivo. Medicina 4: 235-257, 1982.
- 7- Weinschelbaum EI: Applied Anatomy of the Stomach. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 397.
- 8- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Brobeck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 231.

- 9- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 405.
- 10-Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Brobeck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 232.
- 11-Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 406.
- 12-Larson LI: Gastrointestinal Cells Producing Endocrine, Neurocrine and Paracrine Messengers. Clinics in Gastroenterology 9 (3): 485-516, 1980.
- 13-Arnold R, Lankisch PG; Somatostatin and the Gastrointestinal Tract. Clinics in Gastroenterology 9 (3): 733-753, 1980.
- 14-Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Brobeck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 233-236.
- 15-Guyton AC: Sistema Nervioso Autónomo y Funciones Vegetativas del Hipotálamo. En Guyton AC (Ed): Tratado de Fisiología Médica, Cap. 29. 4a. edición, México, D.F., Nueva Editorial Interamericana, 1971, p. 742.
- 16-Weinshelbaun EI: Applied Anatomy of the Stomack. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 395.
- 17-Weinshelbaum EI: Applied Anatomy of the Stomach. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 391.

- 18- Thompson JC: Estómago y Duodeno. En Sabiston DC (Ed):-- Tratado de Patología Quirúrgica de Iavies-Christopher. Cap. 28. México, D.F., Nueva Editorial Interamericana , 1974, p. 770.
- 19- Quiroz F: Estómago. En Quiroz F (Ed): Anatomía Humana. Vol. III, Cap. 15. 18a. edición, México, D.F., Editio--- rial Porrúa S.A., 1978, p. 140.
- 20- Weinschelbaum EI: Applied Anatomy of the Stomach. In Boc kus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, - 1974, p. 392.
- 21- Quiroz F: Estómago. En Quiroz F (Ed): Anatomía Humana. Vol. III, Cap. 15. 18a. edición, México D.F., Editorial Porrúa S.A., 1978, p. 141.
- 22- Weinschelbaum EI: Applied Anatomy of the Stomach. In Boc kus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 393.
- 23- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro-- beck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p.236-7.
- 24- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edi--- tion, Philadelphia, USA, W. B. Saunders and Company, -- 1974, p. 408.
- 25- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edi--- tion, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, --- 1974, p. 409.
- 26- McGuigan JE: Gastric Physiology Related to Peptic Ulcer. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Inter--

- nal Medicine. Part VI, Section 5, 10th. edition, New --
York, USA, McGraw-Hill Book Company, 1983, p. 1699.
- 27- Hirschowitz BI: Towards a Rational Treatment of Duode--
nal Ulcer. S A Medical Journal 65 (23): 987-995, 1984.
- 28- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro--
beck (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de
Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Ar--
gentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 238-9.
- 29- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL
(Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edi--
tion, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974,
p. 410.
- 30- Garner A, Flemstrom G, Allen A: Gastroduodenal Alkaline
and Mucus Secretions. Scand J Gastroenterol 18 (87):25-
41, 1983.
- 31- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro--
beck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica
de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, -
Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 240-3.
- 32- Gardner JD: Pathophysiology, pp. 59-61. In Jensen RT, -
moderator. Zollinger-Ellison Syndrome: current concepts
and management. Ann Intern Med 98: 59-75, 1983.
- 33- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro--
beck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica
de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, -
Argentina, 1982, p. 236.
- 34- Dousa TP, Dozois RR: Interrelationships Between Histami
ne, Prostaglandines and Cyclic AMPc in Gastric Secre --
tion: A Hypothesis. Gastroenterology 73 (4): 904 - 912, -
1977.
- 35- Ilundáin A, Naftalin RJ: La Secreción Intestinal. En In--
vestigación y Ciencia, edición en español de Scientific

- American, No. 72, Barcelona, España, Edit. Prensa Científica S.A., 1982, p. 70-82.
- 36- Wilson JD: Principles of Endocrinology. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Internal Medicine. -- Part III, Section 8. 10th edition, New York, USA, McGraw Hill Book Company, 1983, p. 583.
- 37- Cheung WY: Calmodulina. En Investigación y Ciencia, edición en español de Scientific American, No. 71, Barcelona, España, Edit. Prensa Científica S.A., 1982, p. 28-37.
- 38- De Robertis EDP, De Robertis EMF: Neurobiología celular y Molecular. En De Robertis y De Robertis (Eds): Biología Celular y Molecular. Parte VII, Cap. 28. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Edit. El Ateneo, 1981, -- p. 596.
- 39- Bourne HR: The Adenylate Cyclase System. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Internal Medicine. -- Part III, Section 6. 10th. edition, New York, USA, ---- McGraw-Hill Book Company, 1983, p. 482.
- 40- Wilson DE, Kaymakçalan H: Prostaglandinas: efectos gastrointestinales y enfermedad ulcerosa péptica. Clínicas Médicas de Norteamérica 4: 777-778, 1981.
- 41- De Robertis EDP, De Robertis EM: Enzimas, Bioenergética y Respiración Celular. En De Robertis y De Robertis --- (Eds): Biología Celular y Molecular. Parte II, Cap. 6. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial El Ateneo, 1981, p. 102.
- 42- Wollin A, Soll AH, Samloff IM: Actions of Histamine, Secretin and PGE₂ on Cyclic AMP Production by Isolated Canine Fundic Mucosal Cells. Am J Physiol 237 (5): E437--E443, 1979.
- 43- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edi--

- tion, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974 p. 407.
- 44- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro--beck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica--de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, -Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p.243.
- 45- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edi--tion, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974 p. 411.
- 46- Thompson JC: Estómago y Duodeno. En Sabiston DC (Ed): -Tratado de Patología Quirúrgica de Davies-Christopher, -Cap. 28. México, D.F., Nueva Editorial Interamericana , 1974, p. 772.
- 47- McGuigan JE: Gastric Physiology Related to Peptic Ulcer. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Internal Medicine. Part VI, Section 5. 10th. edition, New York, -USA, McGraw-Hill Book Company, 1983, p. 1698
- 48- Walsh JH, Lam SK: Physiology and Pathology of Gastrin. Clinics in Gastroenterology 9 (3):567-591, 1980.
- 49- Sun DCH: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In Boc--kus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 592.
- 50- Thompson JC: Estómago y Duodeno. En Sabiston DC (Ed): -Tratado de Patología Quirúrgica de Davies-Christopher, Cap. 28, México, D. F., Nueva Editorial Interamericana, -1974, p. 773.
- 51- McGuigan JE: Gastric Physiology Related to Peptic Ulcer. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Inter--nal Medicine. Part VI, Section III. 10th. edition. New -York, USA, McGraw-Hill Book Company, 1983, p. 1697.

- 52- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro--beck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, - Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 245.
- 53- Grossman MI: Gastrin and its activities. Nature 228: -- 1147, 1970.
- 54- Rayford PL, Thompson JC: Gastrin. Surg Gynecol Obstet - 145: 257, 1977.
- 55- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro--beck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 246.
- 56- Peters MN, Feldman M, Walsh JH et al: Effect of Gastric Alkalinization on Serum Gastrin Concentrations in Hu---mans. Gastroenterology 85 (1): 35-39, 1983.
- 57- Rudick NC, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus - HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. -- edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 413.
- 58- Heatly RV: The Gastrointestinal Mast Cell. Scand J Gas--troenterol 18 (4): 449-453, 1983.
- 59- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Bro--beck (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Ar--gentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 248.
- 60- Johnson LR, Grossman MI: Analysis of inhibition of acid secretion by cholecistokinin in dogs. Am J Physiol 218: 550-554, 1970.
- 61- Hacki WH: Secretin. Clinics in Gastroenterology 9 (3 : 609-631, 1980.
- 62- Rehfeld JF: Cholecistokinin. Clinics in Gastroenterolo--gy 9 (3): 593-607, 1980.

- 63- Ebert R, Creutzfeldt W: Gastric Inhibitory Polypeptide. Clinics in Gastroenterology 9 (3): 679-698, 1980.
- 64- Flaten O: Gastric Inhibitory Polypeptide: Physiology -- and Novel Aspects. Scand J Gastroenterol 18 (1): 1-4 -- 1983.
- 65- Fahrenkrug J: Vasoactive Intestinal Polypeptide. Clinics in Gastroenterology 9 (3): 633-643, 1980.
- 66- Moody AJ: Gut Glucagon-Like Immunoreactants. Clinics in Gastroenterology 9 (3): 699-709, 1980.
- 67- Bloon SR: Hormonas Digestivas. Medicine 4: 258-262, 1982.
- 68- Thompson JC: Estómago y Duodeno. En Sabiston DC (Ed): Tratado de Patología Quirúrgica de Davies-Christopher. Cap. 28. México, D.F., Nueva Editorial Interamericana, 1974, p. 777.
- 69- Ivy AC, Grossman MI, Bachrach NH: Peptic Ulcer. New York, The Blackiston Co. 1950.
- 70- Hightower NC, Janowitz HD: Secreción Gástrica. En Brobeck (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 2. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 244.
- 71- Thompson JC: Estómago y Duodeno. En Sabiston DC (Ed): Tratado de Patología Quirúrgica de Davies-Christopher. Cap. 28. México, D. F. Nueva Editorial Interamericana, 1974, p. 775.
- 72- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 414.
- 73- Perry MA, Headicke GJ, Bulkley GB et al: Relationship - Between Acid Secretion and Blood Flow in Canine Stomach: Role of Oxygen Consumption. Gastroenterology 85 (3): 529-534, 1983.

- 74- Cheung LY, Sonnenschein LA: Effect of Cimetidine on Canine Gastric Mucosal pH and Blood Flow. Am J Surg 145: 24-29, 1983.
- 75- Guyton AC: Flujo Sanguíneo a través de Zonas Especiales del Cuerpo. En Guyton AC (Ed): Tratado de Fisiología Médica. Cap. 32. 4a. edición, México, D.F., Nueva Editorial Interamericana, 1971, p. 397.
- 76- Detweiler DK: Circulación. En Brobeck JR (Ed): Bases Fisiológicas de la Práctica Médica de Best y Taylor. Parte 3. 10a. edición, Buenos Aires, Argentina, Editorial Médica Panamericana, 1982, p. 584.
- 77- McDonald AS, Pyne DA, Freeman ANG et al: Upper Gastrointestinal Bleeding in the Intensive Care Unit. Can J Surg 21 (1): 81-84, 1978.
- 78- Menguy R: The Prophylaxis of Stress Ulceration. New Engl J Med 302 (8): 461-462, 1980.
- 79- Horovitz J: Stress Gastroenteropathy. In Shires GT (Ed): Care of the Trauma Patient. Section 4. 2nd. edition, McGraw-Hill Book Company, 1979, p. 572-3.
- 80- Shuster DP, Rowley H, Feinstein S et al: Prospective Evaluation of the Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding after Admission to a Medical Intensive Care Unit. Am J Med 76: 623-634, 1984.
- 81- Moody FG, Cheung LY: Stress Ulcers: Their Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. Surgical Clinics of North America 56 (6): 1469-78, 1976.
- 82- Larson DE, Farnell MB: Upper Gastrointestinal Hemorrhage. Mayo Clin Proc 58: 371-378, 1983.
- 83- Skillman JJ, Silen W: Stress Ulcers. Lancet 31: 1303, 1978.
- 84- McGuigan JE: Stress Ulcers and Erosions. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Internal Medicine. -

Part VI, Section 5. 10th. edition, New York, USA, McGraw Hill Book Company, 1983, p. 1711.

- 85- Stremple JF: Prospective Studies of Gastric Secretion - in Trauma Patients. Am J Surg 131: 78, 1976.
- 86- Berilly MH, Milmot CB: Acute Abdominal Emergencies during the First Weeks after Spinal Cord Injury. Arch Phys Rehabil 65: 687-670, 1984.
- 87- Ritchie WP Jr: Acute Gastric Mucosal Damage Induced by Bile Salts, Acid and Ischemia. Gastroenterology. 68: 699-707, 1975.
- 88- Lucas CE, Ravikant T, Riddle J; Natural History and Surgical Dilemma of Stress Gastric Bleeding. Arch Surg 102: 699-707, 1975.
- 89- Czaja AJ, McAlhany JC, Andes WA, Pruitt BA: Acute Gastric Disease after Cutaneous Thermal Injury. Arch Surg 110: 600, 1975.
- 90- Czaja AJ, McAlhany WA, Pruitt BA: Acute Gastroduodenal Disease after Thermal Injury: An Endoscopic Evaluation of Incidence and Natural History. New Engl J Med 291: 925, 1974.
- 91- Greene WL, Bollinger RR: Cimetidine for Stress Ulcer Prophylaxis. Crit Care Med 12 (7):571-575, 1984.
- 92- Stremple JF, Mori H, Lev R, Jerzy Glass GB: The Stress Ulcer Syndrome. Curr Prob Surg 4, 1973.
- 93- McAlhany JC, Czaja AJ, Pruitt BA: Antacid Control of Complications from Acute Gastroduodenal Disease after Burns. J Trauma 16: 645-649, 1976.
- 94- McElwee HP, Sirinek KR, Levine BA: Cimetidine Affords Protection Equal to Antacids in Prevention of Stress Ulceration. Surgery 86 (4): 620-624, 1979.
- 95- Choctaw WT, Fujita C, Zawacki BE: Prevention of Upper Gastrointestinal Bleeding in Burn Patients: A role of

elemental diet. Arch Surg 115: 1073-1076, 1980.

- 96- Friedman CJ, Oblinger MJ, Suratt PM et al: Prophylaxis of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in Patients Requiring Mechanical Ventilation. Crit Care Med 10 (5):316-319, 1982
- 97- Pingelton SK, Hadzima SK: Enteral Alimentation and Gastrointestinal Bleeding in Mechanically Ventilated Patients. Crit Care Med 11 (1): 13-16, 1983.
- 98- Khan F, Parekh A, Patel S et al: Results of Gastric -- Neutralization with Hourly Antacids and Cimetidine in 320 Intubated Patients with Respiratory Failure. Chest 79 (4): 409-412, 1981.
- 99- Mouawad E, Deloof T, Genette F, Vandesteene A: Open -- Trial of Cimetidine in the Prevention of Upper Gastrointestinal Haemorrhage in Patients with Severe Intracranial Injury. Acta Neurochirurgica 67: 239-44, 1983.
- 100- Dixon JM, Armstrong CP, Duffy SW et al: Upper Gastrointestinal Bleeding: A Significant Complication After Surgery for Relief of Obstructive Jaundice. Ann Surg 199 (3): 271-275, 1984.
- 101- Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W: Antacid Titration in the Prevention of Acute Gastrointestinal Bleeding. New Engl J Med 298 (19):1041-1044, 1978.
- 102- Levine BA, Sirinek KR, McLeod ChG et al: The Role of - Cimetidine in the Prevention of Stress Induced Gastric Mucosal Injury. Surg Gynec Obstet 148:399-402, 1979.
- 103- Langman A, Kumashiro R, Kholoussy AM, Matsumoto T: Inhibition of Stress Ulcer Formation by Aminophylline in Rats. Am Surg 48 (8): 428-431, 1983.
- 104- Stothert PC, Simonowitz DA, Dellinger EP et al: Randomized Prospective Evaluation of Cimetidine and Antacid Control of Gastric pH in the Critically Ill. Ann Surg

- 192 (2): 169-174, 1982.
- 105- Zinner MJ, Zuidema GJ, Smith PhL, Mignosa M: The Prevention of Upper Gastrointestinal Tract Bleeding In Patients in an Intensive Care Unit. Surg Gynec Obstet -- 153: 214-220, 1981.
- 106- Priebe HJ, Skillman JJ, Bushnell LS et al: Antacid versus Cimetidine in Preventing Acute Gastrointestinal -- Bleeding. New Engl J Med 302 (8): 426-430, 1980.
- 107- Basso N, Begarani M, Materia A et al: Cimetidine and -- Antacid Prophylaxis of Acute Upper Gastrointestinal -- Bleeding in High Risk Patients. Am J Surg 141:339-342, 1981.
- 108- Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G, Rothman E:-- Predictive Value of Intramural pH and Other Risk Factors for Massive Bleeding From Stress Ulceration. Gastroenterology 85 (3): 613-620, 1983.
- 109- Basso N, Materia A, Forlini A, Jaffe BM: Prostaglandin Generation in the Gastric Mucosa of Rats with Stress - Ulcer. Surgery 94 (1): 104-108, 1983.
- 110- Bushell M, O'Brien P: Acid-base Imbalance and Ulceration in the Cold Restrained Rat. Surgery 91 (3): 318-- 321, 1982.
- 111- Mersereau WA, Hinchey EJ: Effect of Gastric Acidity on Gastric Ulceration Induced by Hemorrhage in the Rat, - Utilizing a Gastric Chamber Technique. Gastroenterology 64: 1130, 1973.
- 112- Rees M, Bowen JC: Stress Ulcers During Live Escheri -- chia Coli Sepsis: The Role of Bile and Acid. Ann Surg 195 (5): 646-652, 1982.
- 113- Sarosiek J, Slomiany BL, Swierczek J et al: Effect of Acetylsalicylic Acid on the Constituents of the Gas -- tric Mucosal Barrier. Scand J Gastroenterol 19: 150-53, 1984.

- 114- Lynch A, Shaw H, Milton GW: Effect of Aspirin on Gastric Secretion. Gut 5: 230-236, 1964.
- 115- Kivilaakso E, Silen W: Pathogenesis of Experimental -- Gastric Mucosal Injury. New Engl J Med 301 (7): 364,-- 1979.
- 116- Roth JLA: Drug Induced Lesions. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974,p.487.
- 117- Roth JLA: Drug Induced Lesions. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. -- 501-3.
- 118- Konturek SJ, Kwiecień N, Obtulowicz W and Oleksy J: -- Prostaglandins and Vagal Stimulation of Gastric Secretion in Duodenal Ulcer Patients. Scand J Gastroenterol 18: 43-47, 1983.
- 119- Kumashiro R, Pavlides CA, Kholoussy AM, Matsumoto T: - Thrombotic Etiology of Stress Ulcers: The Effect of Anticoagulant and Antiplatelet Aggregators in the Development of Stress Ulcers in Rats. Am Surg 48 (8): 417-422, 1983.
- 120- Roth JLA: Drug Induced Lesions. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974,p.504.
- 121- Jama RH, Perlman MH, Matsumoto T: Incidence of Stress Ulcer Formation Associated with Steroid Therapy in Various Shock States. Am J Surg 130: 328-331, 1975.
- 122- O'Brien P, Bushell M: Role of Acid-base Status in the Response of the Isolated Amphibian Gastric Mucosa to - Back Diffusion of H⁺. Gastroenterology 79:439-446,1980.
- 123- Smith P, O'Brien P, Fromm D, Silen W: Secretory State of Gastric Mucosa and Resistance to Injury by Exoge --

- nous Acid, Am J Surg 133: 81-85, 1977.
- 124- Kivilaakso E, Fromm D, Silen W: Effect of the Acid Secretory State on Intramural pH of Rabbit Gastric Mucosa. Gastroenterology 75: 641-648, 1978.
- 125- Cheung LY, Porterfield G: Protection of Gastric Mucosa Against Ulceration by Intravenous Infusion of Sodium Bicarbonate. Am J Surg 137: 106-110, 1979.
- 126- Baron JH: The Pharmacology of Gastric Acid. Scand J Gastroenterol 18 (87): 7-23, 1983.
- 127- Rudick J, Janowitz HD: Gastric Physiology. In Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III. 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 415.
- 128- Miller TA: Protective Effects of Prostaglandins --- Against Gastric Mucosal Damage: Current Knowledge and Proposed Mechanisms. Am J Physiol 245: G601, 1983.
- 129- Rachmifliewitz D: Papel de los Prostanoides Endógenos en la Patogenia de la Úlcera Péptica. Cimetidina, Simposium Internacional, VII Semana Nacional de Gastroenterología. Guadalajara, México, Diciembre 5, 1984.
- 130- Robert A: Cytoprotection by Prostaglandins. Gastroenterology 77: 761, 1979.
- 131- Kumashiro R, Montgomery O, Langman A et al: The Preventive Effect of Low-Dose Aspirin in the Development of Stress Ulceration in Rats. Am Surg 49 (8):423-26, 1983.
- 132- Menguy R, Masters YF: Influence of Cold on Stress Ulceration and on Gastric Mucosal Blood Flow and Energy Metabolism. Ann Surg 194 (1): 29-34, 1981.
- 133- Villazón Sahagún A: Respuesta Metabólica y Neuroendócrina al Trauma. Anuario Hosp Esp. Mex 6: 187- 204, -- 1978.

- 134- Villazón Sahagún A: Shock Séptico: Consideraciones Fisiopatológicas y Tratamiento. Anuario Hosp Esp Mex 6: 162-175, 1978.
- 135- Chaudry IM, Clemens MG, Baue AE: Alterations in Cell - Function with Isquemia and Shock and Their Correction. Arch Surg 116: 1309-1317, 1981.
- 136- Shah DM, Newell JC, Saba TM: Defects in Peripheral Oxygen Utilization Following Trauma and Shock. Arch Surg 116: 1277-1281, 1981.
- 137- Hardaway RM: Microcoagulation in Shock. Ann Surg 110: 298, 1965.
- 138- Margaretten W, McKay DG: Thrombotic Ulcerations of Gastrointestinal Tract. Arch Intern Med 127: 259-63, 1971.
- 139- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 579.
- 140- Clement DJ, Meyer GW: Peptic Ulcer Disease, Part I. -- Practical Gastroenterology VII (2): 52-60, 1983.
- 141- Kurata JH: Epidemiology of Peptic Ulcer Disease, Practical Gastroenterology VII (6): 13-17, 1983.
- 142- García MP, Mart E, Villalobos JJ: Epidemiología de la Úlcera Péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición. Rev Invest Clin (Mex) 33: 163-168, 1981.
- 143- McGuigan JE: Peptic Ulcer. In Petersdorf RG (Ed): Harrison's Principles of Internal Medicine. Part VI, Section 5, 10th. edition, New York, USA, McGraw-Hill Book Company, 1983, p. 1700.
- 144- Myren J: The Natural History of Peptic Ulcer - Views in the 1980s. Scand J Gastroenterol 18: 993-97, 1983.
- 145- Ortiz A, García JR, Gutiérrez VE y col: Úlcera Duode--

- nol en Niños. Rev Gastroenterol Mex 49 (2): 115-117, -1984.
- 146- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 600-3.
- 147- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 580.
- 148- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 581-2.
- 149- Thompson JC: Estómago y Duodeno. En Sabiston DC (Ed): Tratado de Patología Quirúrgica de Davies-Cristopher. Cap. 28. México, D.F., Nueva Editorial Interamericana, 1974, p. 780.
- 150- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 583.
- 151- Sharon P, Cohen F, Zifroni A et al: Prostanoid Synthesis by Cultured Gastric and Duodenal Mucosa: Possible Role in the Pathogenesis of Duodenal Ulcer. Scand J -- Gastroenterol 18 (8): 1045-1049, 1983.
- 152- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 584.
- 153- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III,

- 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Com
pany, 1974, p. 585.
- 154- Skoubo-Kristensen E: Sham Feeding-Pentagastrin Test in
Healthy Subjects and Peptic Ulcer Patients. Scand J --
Gastroenterol 19(4): 461-466, 1984.
- 155- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In --
Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III,
3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Com
pany, 1974, p. 587-9.
- 156- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In --
Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III,
3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Com
pany, 1974, p. 586.
- 157- McGuigan JE: Peptic Ulcer. In Petersdorf RG (Ed): Ha--
rrison's Principles of Internal Medicine. Part VI, Sec
tion 5. 10th. edition, New York, USA, McGraw-Hill Book
Company, 1983, p. 1704.
- 158- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In --
Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III,
3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Com
pany, 1974, p. 598-9.
- 159- Thompson JC: Estómago y Duodeno. En Sabiston D G (Ed):
Tratado de Patología Quirúrgica de Davies-Christopher
Cap. 28, México, D, F, Nueva Editorial Interamericana,-
1974, p. 778-9
- 160- Meyer JH: Altered Gastric Motility, pp 615-616. In Pep
tic Ulcer: New Therapies, New Diseases. MI Grossman, -
moderator. Ann Intern Med 95: 609, 1981.
- 161- Guerra J: Stress y Catecolaminas. Coloquios Cientffii--
cos, Instituto Nacional de Cardiología 29: 5-6, 1973.
- 162- Chernow B, Rainey TG, Lake CR: Endogenous and Exoge --
nous Cathecolamines in Critical Care Medicine. Crit --

- Care Med 10 (6): 409-415, 1982.
- 163- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 595.
- 164- Jinich H: El Estudio Psicológico del Enfermo del Aparato Digestivo. Medicine 4: 299, 1982.
- 165- Sun DCN: Etiology and Pathology of Peptic Ulcer. In -- Bockus HL (Ed): Gastroenterology. Vol. I, Section III, 3rd. edition, Philadelphia, USA, W.B. Saunders and Company, 1974, p. 597.
- 166- Marks IN: Antacids and Smoking in Ulcer Disease. SA Medical Journal 65 (25): 981-982, 1984.
- 167- Rotter JI: Heterogeneity of Ulcer Disease, pp. 610-615, In Peptic Ulcer: New Therapies, New Diseases. MI Grossman, moderator. Ann Intern Med 95: 609, 1981.
- 168- Peters MN, Richardson ChT: Stressful Life Events, Acid Hypersecretion and Ulcer Disease. Gastroenterology, -- 84 (1): 114-119, 1983.
- 169- Maldonado MA, Morales Camporredondo I: Efectividad de Algunos Métodos Terapéuticos para el Control del Sangrado de Tubo Digestivo Alto en el Paciente Grave. Tesis Recepcional, 1980.
- 170- Gutiérrez EC, Morales Camporredondo I: Valoración de la Cimetidina en la Profilaxis del Sangrado de Tubo Digestivo Alto en los Pacientes Graves. Tesis Recepcional, 1980.
- 171- Segovia GH, Morales Camporredondo I: Determinación de la Utilidad de Administración Profiláctica de Cimetidina en Enfermos Graves y su Correlación con los Factores de Riesgo. Tesis Recepcional, 1982.
- 172- González H, Morales Camporredondo I: Determinación de la Utilidad de Administración Profiláctica de Cimetidi

na en Enfermos Graves y su Correlación con los Factores de Riesgo. Tesis Recepcional, 1983.

173-Venguer L, Morales Camporredondo I: Utilidad de Pirenzepina en el Tratamiento del Sangrado de Tubo Digestivo - Alto en la Unidad de Terapia Intensiva. Tesis Recepcional, 1984.

**"...PORQUE NADA HA SIDO INÚTIL AUNQUE
NADA HAYA SIDO TAMPOCO COMO ESTABA
PREVISTO NI COMO ESTABA SOÑADO".**

JORGE SEMPRÚN.