



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

CIRUGIA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA
REGENERACION VAGAL EN LA RATA TRAS
VAGOTOMIA DE CELULAS OXINTICAS,
SEROMIOTOMIA ANTERIOR Y GASTRECTOMIA
LINEAL ANTERIOR.

AUTOR: Manuel Fernández-Dovale Martín

DIRECTORES: Jesús Loscertales Abril

Fernando Docobo Durantez

31 de Mayo de 1999

T.D.
F/90

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA REGENERACION VAGAL
EN LA RATA TRAS VAGOTOMIA DE CELULAS
OXINTICAS, SEROMIOTOMIA ANTERIOR Y
GASTRECTOMIA LINEAL ANTERIOR**

GOBIERNO DE SEVILLA
SECRETARÍA DE FISCALÍA

Sevilla, a 24 de Mayo de 1977
Cuenta No. 147 del libro
Consolidado No. 1577
Sevilla

El Jefe del Negociado de Teles

Reu Kaffile



R.29.387

1213015

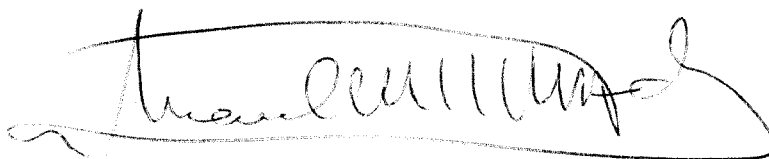
STD F/90

Avda. Doctor Fedriani, s/n
Teléfono 437 27 34
41009 - SEVILLAUNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA

D. JESÚS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRÁTICO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y D. FERNANDO DOCOBO DURANTEZ, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

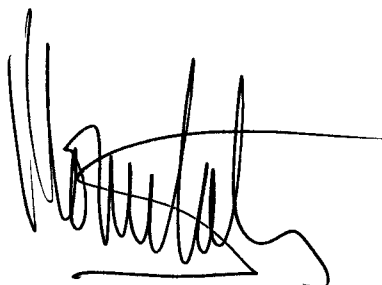
Certifican

Que Don Manuel Fernández Martín ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado "Estudio comparativo de la regeneración vagal en la rata tras vagotomía de células oxínticas, seromiotomía anterior y gastrectomía lineal anterior", el cual reúne todos los requisitos para optar con él al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía, mediante su posterior lectura y defensa.



MANUEL FERNANDEZ MARTIN

Y para que conste donde convenga, firmamos la presente certificación en Sevilla, a quince de Octubre de mil novecientos noventa y ocho



Prof. D. Jesús Loscertales Abril



Prof. D. Fernando Docobo Durantez

Todo interés por la enfermedad y la muerte es solamente otra expresión del interés por la vida

Thomas Mann

DEDICATORIA

A mi padre

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor D. Jesús Loscertales Abril por su dirección y consejos en la realización de esta tesis.

Al Profesor D. Fernando Docobo Durantez por su dirección, ayuda, apoyo y dedicación, siempre más allá de lo esperado o debido, fruto de su espíritu de trabajo y de su ética; gracias sobre todo por su amistad.

A la Dra. Dolores Segura por su fundamental colaboración en las técnicas de inmunohistoquímica realizadas.

Al Dr. Eladio Mendoza por su inestimable colaboración en el análisis anatomopatológico.

A D. Francisco Palma y D. Pedro Carrasco, encargados del quirófano experimental del Hospital “Virgen del Rocio”, por su ayuda y profesionalidad.

A mi familia

A Ana

INDICE

INTRODUCCION Pag. 6

FISIOLOGIA DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA Pag. 7

ESTIMULACION DE LA SECRECION ACIDA Pag. 10

-Estimuladores de la secreción ácida Pag. 11

Gastrina Pag. 11

Acetilcolina Pag. 11

Histamina Pag. 12

Células enterocromafines Pag. 12

FISIOLOGIA CELULAR DE LA SECRECION ACIDA Pag. 14

-Receptores de la célula parietal Pag. 14

Receptor de gastrina Pag. 14

Receptor de acetilcolina Pag. 15

Receptor de histamina Pag. 15

-Activación de la célula parietal Pag. 15

-Composición de la H, K ATPasa gástrica Pag. 17

REGULACION PERIFERICA DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA Pag. 19

-Fisiología de la regulación ácida. Fases de la secreción ácida Pag. 22

-Estimulación de la secreción ácida Pag. 22

Fase cefálica Pag. 22

Fase gástrica Pag. 25

Fase intestinal Pag. 28

-Inhibición de la secreción ácida Pag. 30

Fase cefálica Pag. 30

Fase gástrica Pag. 31

Fase intestinal Pag. 33

ANATOMIA DEL NERVIO VAGO EN EL HUMANO _____ Pag. 35

-Anatomía del nervio vago en el humano a nivel abdominal _____ Pag. 39

ANATOMIA DEL NERVIO VAGO EN LA RATA A NIVEL ABDOMINAL _____ Pag. 43

-Topografía de la inervación eferente vagal en el estómago de la rata Pag. 46

REGENERACION DE LOS NERVIOS PERIFERICOS _____ Pag. 49

-Aspectos histológicos de los nervios periféricos _____ Pag. 50

-Fisiología de la regeneración de los nervios periféricos _____ Pag. 52

-Estudio inmunohistoquímico de la regeneración nerviosa _____ Pag. 54

DIFERENTES TIPOS DE VAGOTOMIAS _____ Pag. 57

-Vagotomía de células oxínticas _____ Pag. 58

-Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior _____ Pag. 60

-Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior _____ Pag. 61

MATERIAL Y METODOS _____ Pag. 63

-Grupos de ratas. Preparación preoperatoria, anestesia y periodo postoperatorio _____ Pag. 64

-Técnicas de vagotomía _____ Pag. 65

Grupo Control

Grupo de Vagotomía de células oxínticas y vagotomía troncular posterior

Grupo de Seromiotomía anterior y vagotomía troncular posterior

Grupo de Gastrectomía lineal anterior y vagotomía troncular posterior

-Sacrificio _____ Pag. 69

-Mediciones pre y postoperatorias. Mediciones antes del sacrificio _____ Pag. 70

-Hematoxilina-eosina _____ Pag. 70

-Inmunohistoquímica _____ Pag. 71

-Criterios para la evaluación de la regeneración vagal en el estómago de la rata _____ Pag. 72

-Análisis estadístico _____ Pag. 75

RESULTADOS Pag. 84

**MORTALIDAD INMEDIATA Y TARDIA.
COMPLICACIONES** Pag. 85

**VAGOTOMIA DE CELULAS OXINTICAS MAS VAGOTOMIA
TRONCULAR POSTERIOR** Pag. 88

-Análisis estadístico Pag. 88

**SEROMIOTOMIA ANTERIOR GASTRICA MAS
VAGOTOMIA TRONCULAR POSTERIOR** Pag. 91

-Análisis estadístico Pag. 91

**GASTRECTOMIA LINEAL ANTERIOR MAS VAGOTOMIA
TRONCULAR POSTERIOR** Pag. 94

-Análisis estadístico Pag. 94

**DETECCION INMUNOHISTOQUIMICA DE LA PROTEINA
S-100. REGENERACION DEL VAGO EN LA CARA
ANTERIOR GASTRICA** Pag. 97

-Vagotomía de células oxínticas más vagotomía troncular posterior Pag. 97

-Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior Pag. 98

-Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior Pag. 99

**CORRELACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA
CON LA REGENERACION VAGAL** Pag. 100

-Regeneración vagal y secreción ácida en cada grupo Pag. 100

Vagotomía de células oxínticas más vagotomía troncular posterior Pag. 100

Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior Pag. 100

Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior Pag. 103

-Ausencia de regeneración vagal y secreción ácida en cada grupo Pag. 106

Vagotomía de células oxínticas más vagotomía troncular posterior Pag. 106

Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior	Pag. 106
Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior	Pag. 109

COMPARACION DE LOS VALORES DE SECRECION ACIDA ENTRE LOS TRES GRUPOS Pag. 113

-Comparación de los valores de pH preoperatorio entre los tres grupos	Pag. 113
-Comparación de los valores de pH postoperatorio entre los tres grupos	Pag. 115
-Comparación de los valores de pH en el momento del sacrificio entre los tres grupos	Pag. 117
-Comparación de los valores de pH preoperatorio entre los grupos que mostraron fenómenos de regeneración vagal	Pag. 121
-Comparación de los valores de pH postoperatorio entre los grupos que mostraron fenómenos de regeneración vagal	Pag. 123
-Comparación de los valores de pH en el momento del sacrificio entre los grupos que mostraron fenómenos de regeneración vagal	Pag. 125
-Comparación de los valores de pH preoperatorio entre los grupos que no mostraron fenómenos de regeneración vagal	Pag. 127
-Comparación de los valores de pH postoperatorio entre los grupos que no mostraron fenómenos de regeneración vagal	Pag. 129
-Comparación de los valores de pH en el momento del sacrificio entre los grupos que no mostraron fenómenos de regeneración vagal	Pag. 131

COMPARACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA ENTRE LAS RATAS DEL MISMO GRUPO CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE REGENERACION VAGAL Pag. 132

-Seromiotomía anterior gástrica. Comparación entre los valores en el preoperatorio	Pag. 132
-Seromiotomía anterior gástrica. Comparación entre los valores en el postoperatorio	Pag. 134
-Seromiotomía anterior gástrica. Comparación entre los valores en el momento del sacrificio	Pag. 136
-Gastrectomía lineal anterior. Comparación entre los valores en el preoperatorio	Pag. 137
-Gastrectomía lineal anterior. Comparación entre los valores en el postoperatorio	Pag. 139
-Gastrectomía lineal anterior. Comparación entre los valores en el momento del sacrificio	Pag. 140

**COMPARACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA
ENTRE LAS RATAS QUE PRESENTARON REGENERACION
VAGAL Y LAS QUE NO LA PRESENTARON ENTRE LOS
DISTINTOS GRUPOS** Pag. 142

- Vagotomía de células oxínticas y seromiotomía anterior gástrica Pag. 142
- Vagotomía de células oxínticas y gastrectomía lineal anterior Pag. 146
- Seromiotomía anterior gástrica y gastrectomía lineal anterior Pag. 151
- Gastrectomía lineal anterior y seromiotomía anterior gástrica Pag. 157

DISCUSION Pag. 162

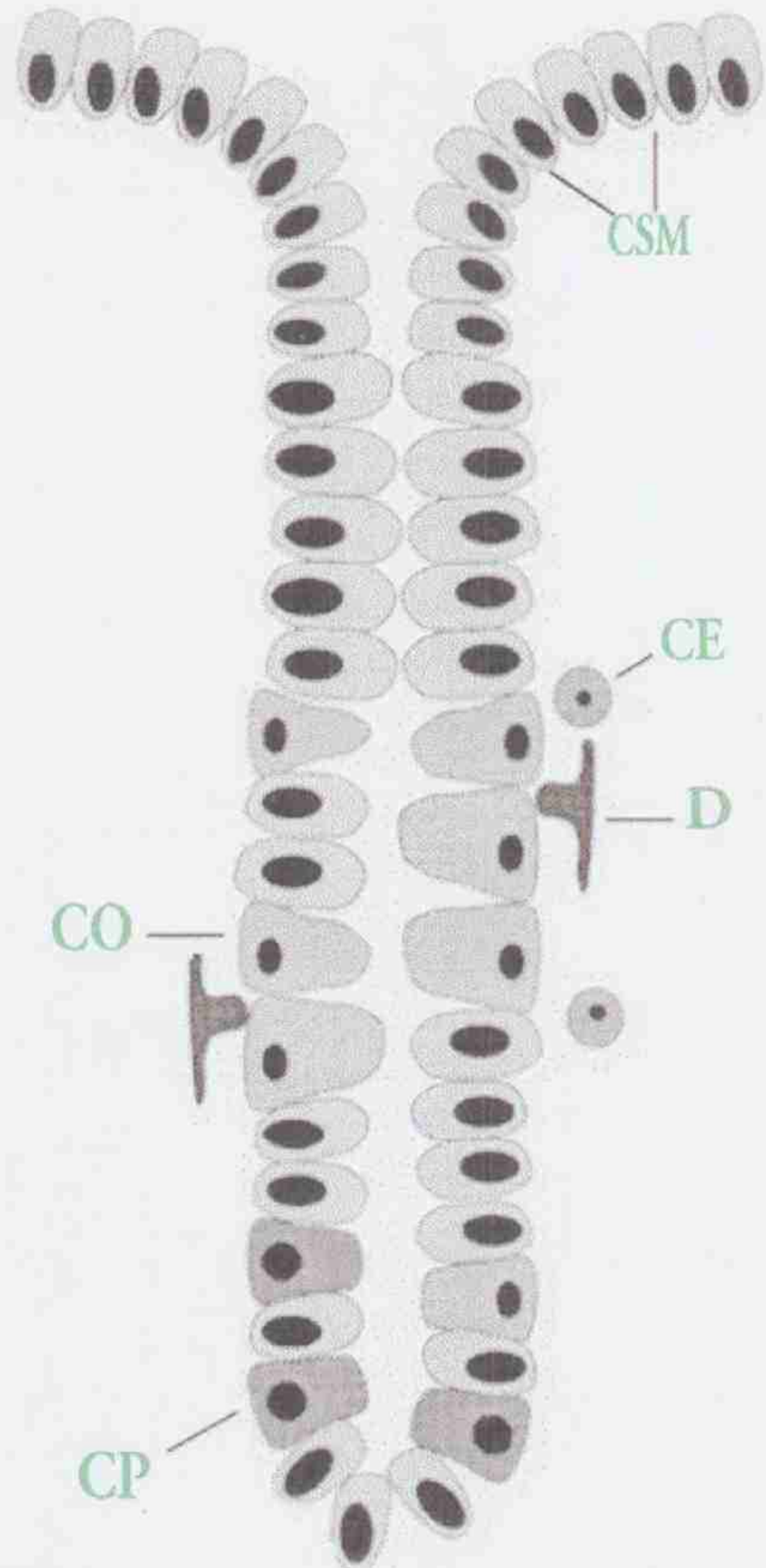
CONCLUSIONES Pag. 185

BIBLIOGRAFIA Pag. 191

INTRODUCCION

FISIOLOGIA DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA

El estómago funciona no solo como reservorio para los alimentos ingeridos pero también es el órgano principal en los estadios iniciales de mezclado y digestión de los mismos. Desde el punto de vista anatómico puede dividirse en el cuerpo, fundus, antro y píloro. Funcionalmente, la mucosa del estómago puede ser dividida en dos regiones glandulares: la mucosa oxíntica y la mucosa antral. La mucosa oxíntica tiene mayor superficie que la antral, ocupa la mayor parte del fundus y el cuerpo gástricos y es donde se produce la secreción ácida (1). Esta mucosa está recubierta por células de superficie productoras de moco que se invaginan en la lámina propia para formar las criptas (Fig. 1). A nivel de la base de estas criptas las glándulas tubulares se ramifican aumentando dramáticamente la superficie de la mucosa oxíntica. Todas estas estructuras constituyen la glándula gástrica. Las criptas están recubiertas de células epiteliales columnares mientras que en la glándula tubular o gástrica se encuentran otros numerosos tipos de células. En esta glándula gástrica la célula más importante es la célula oxíntica o parietal que segrega el ácido clorhídrico. El segundo tipo celular más numeroso es el de las células principales que sintetiza y segrega pepsinógeno. El resto de las células que tapizan la glándula gástrica incluyen células productoras de moco a lo largo del cuello de la misma y las células D (2) que sintetizan y segregan somatostatina. Estas últimas células están en contacto con las parietales mediante extensiones de su citoplasma lo que les permite segregar somatostatina de forma paracrina en la vecindad de la célula parietal y de esta manera modular la secreción de ácido. Las células enterocromafines (CE) se localizan en la lamina propia de la glándula gástrica (3, 4) y sintetizan y segregan histamina (5). La inervación del estómago emerge de forma extrínseca a partir del sistema nervioso autónomo (6). Fibras parasimpáticas del nervio vago se originan en el tronco cerebral y terminan en el plexo mientérico de la pared gástrica. La



CSM: Célula Superficial Mucosa
CE: Célula Enterocromafin
D: Célula D (Somatostatina)

CO: Célula Oxíntica
CP: Célula Principal

FIGURA 1

mayoría de estas fibras son aferentes (6). La acetilcolina es el neurotransmisor principal segregado por ellas aunque otros neuropéptidos también son segregados (7). Las fibras simpáticas se originan en los ganglios simpáticos espinales y, a partir de los ganglios dorsales, terminan en células diana en el estómago siendo la noradrenalina el principal neurotransmisor liberado por estas fibras postganglionares. El estómago también tiene su complejo nervioso propio, el sistema nervioso entérico.

La mucosa oxíntica es capaz de segregar más de 3×10^9 iones de hidrógeno por segundo para lograr una concentración de ácido clorhídrico de 150 mmol/litro (8). La secreción ácida máxima normal en el hombre varía entre 10 y 30 mmol de ClH durante la primera hora después de estimulación (9). Esta secreción es, en general, un 25% más baja en la mujer. La secreción ácida total por el estómago es el resultado neto de los efectos de los estimuladores e inhibidores de la secreción ácida, cambios en el flujo vascular de la mucosa y la secreción de bicarbonato.

ESTIMULACION DE LA SECRECION ACIDA

En todas las especies vertebradas estudiadas el nivel de secreción ácida por el estómago está regulado por tres estímulos locales: gastrina, acetilcolina e histamina. Estos tres estímulos parecen suficientes como responsables de la secreción ácida por parte de la célula parietal. No está claro si la reducción de esta secreción una vez los alimentos son vaciados del estómago se explica por la desaparición de estos estímulos o si factores inhibitorios aun no descubiertos serían responsables de dicha reducción. Así, la somatostatina es liberada estimulada por la acidez en el antro gástrico, inhibe la liberación de gastrina, de histamina por las células enterocromafines y de forma directa inhibe la secreción ácida por parte de la célula parietal (10).

Estimuladores de la secreción ácida

Gastrina

Este péptido es segregado por las células G del antro gástrico en función de la presencia de alimentos, particularmente aminoácidos aromáticos (10). Aunque la gastrina es muy efectiva en estimular la secreción ácida *in vivo*, es un estimulante débil en preparaciones celulares *in vitro* como las glándulas gástricas del conejo, cobaya y humano (11). La liberación de gastrina de la célula G del antro gástrico es inhibida por somatostatina liberada de la célula D. La liberación de somatostatina es estimulada por un pH ácido en el antro con lo cual se crea un sistema de feedback inhibitorio que es pH-dependiente y que regula la secreción de gastrina. Si la secreción ácida es inhibida por fármacos, en la continua presencia de alimentos, se produce un aumento de la gastrina sérica.

Acetilcolina

Este transmisor es liberado por las fibras del nervio vago y las células ganglionares parasimpáticas. Las fibras vagales inervan las células G, las enterocromafines y las células parietales. Su liberación tiene múltiples acciones no solo directamente en la célula parietal estimulando la secreción

ácida sino también en otras células que interviene en la regulación de la secreción ácida.

Histamina

No fue hasta la síntesis y descripción de la acción de los antagonistas de los receptores H₂ (12) que el papel central de la histamina en la estimulación de la célula parietal fue ampliamente reconocido. Así, la estimulación de la secreción ácida de la gastrina *in vivo* e *in vitro* es inhibida completamente por el bloqueo de estos receptores (11, 12) y la mayor parte, aunque no toda, de la acción estimuladora de la acetilcolina es también inhibida tras este bloqueo (11). Estos datos recalcan que la histamina es un intermediario necesario en la estimulación ejercida por la gastrina y parcialmente necesario en la estimulación ejercida por la acetilcolina. Para que todo el mecanismo global funcione, la gastrina y la acetilcolina deben estimular la liberación de histamina en la pared del fundus como parte de sus efectos en el estómago.

Células enterocromafines

La histamina que estimula la función de la célula parietal se almacena en los gránulos ácidos de las células enterocromafines (CE). Las CE de la

rata han sido purificadas y se ha demostrado que esta célula posee receptores para la gastrina y para la acetilcolina (cuyas acciones están mediadas por cambios en la concentración de Ca intracelular) y para la adrenalina (cuya acción está mediada por cambios en la concentración de AMP cíclico), este último del tipo beta. Adicionalmente, la CE posee receptores para la somatostatina que inhiben la liberación de histamina mediada por la estimulación de gastrina así como receptores H3 que también inhiben la liberación de histamina estimulada por la gastrina (13). En la figura 2 se resumen estas acciones de la CE sobre la célula parietal con la liberación de histamina y la acción de la gastrina y la acetilcolina sobre la CE.

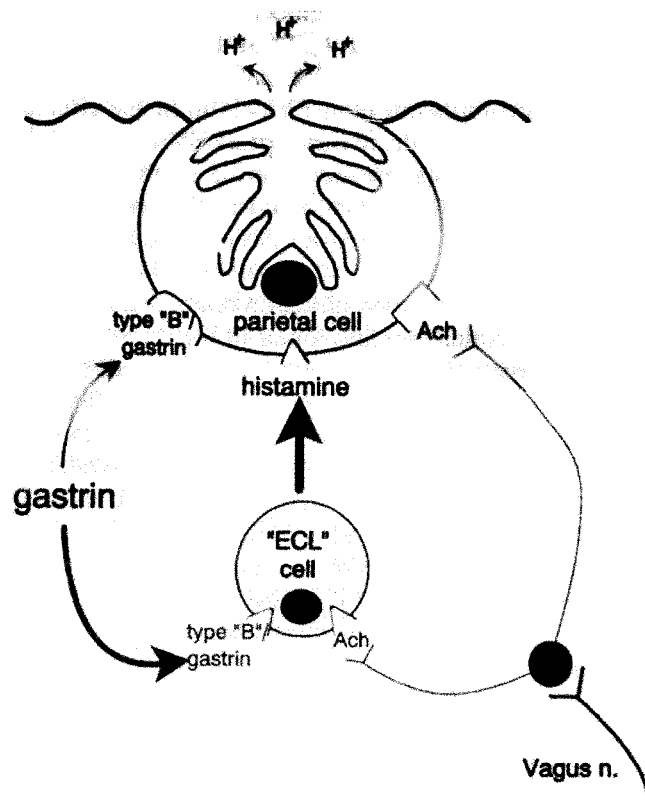


FIGURA 2

FISIOLOGIA CELULAR DE LA SECRECION ACIDA

Receptores de la célula parietal

Receptor de gastrina

Aun cuando la gastrina eleva la concentración de Ca intracelular en la célula parietal de forma directa (14, 15) a través de la activación de su receptor sobre la célula oxíntica, las consecuencias funcionales de secreción de ácido por parte de la célula parietal tras esta estimulación directa han sido difíciles de demostrar. Lo cierto es que el aumento del Ca intracelular se correlaciona con la secreción de ácido y podría existir una potenciación de la secreción de ácido tras el acoplamiento de la gastrina con su receptor aumentando el Ca intracelular y de la histamina con su receptor en este caso aumentando el AMP cíclico intracelular (16). La gastrina estimula el crecimiento de la mucosa oxíntica sobre todo de las CE como se demuestra en los casos de hipergastrinemia aunque en el caso de las CE esta acción este mediada por un receptor diferente al receptor de gastrina que estimula la liberación de histamina. No olvidemos que el bloqueo de los receptores de histamina bloquea la liberación de ácido por la acción de la gastrina.

Receptor de acetilcolina

El receptor para la acetilcolina pertenece al subtipo m3 de la familia de receptores muscarínicos (17) y es esencial para la secreción de ácido permitiendo la entrada de Ca en la célula parietal aumentando su concentración intracelular. La activación de este receptor produce un aumento de la secreción ácida que no es bloqueada por los antagonistas H2.

Receptor de histamina

Este receptor es del tipo H2 de la familia de receptores de histamina (12). La unión de la histamina a este receptor tiene como consecuencia una activación de la adenilciclase con la consiguiente elevación del AMP cíclico intracelular induciendo la secreción de ácido.

Activación de la célula parietal

El estado de la célula parietal en ausencia de alimentos varía entre las especies. Por ejemplo, en el perro, la secreción de ácido desaparece en ausencia de alimentos. En el hombre, siempre existe un nivel basal de

secreción (10% de la secreción ácida máxima) y lo mismo ocurre con la rata y el conejo. La presencia de secreción ácida por parte de la célula parietal depende al menos de dos factores. Uno es la recolocación celular de la bomba ácida lo cual está determinado por una reestructuración del citoesqueleto. El otro es la presencia de una vía de eflujo celular de ClK que provee de K al lado extracitoplasmático de la bomba dado que la bomba intercambia protones intracitoplasmáticos por K extracitoplasmático quedando el Cl fuera de la célula para unirse a los protones. La bomba de protones en reposo *in vitro* requiere de la adición de ClK para la activación de la ATPasa y que se pueda realizar el transporte de protones. En otras palabras, la estimulación de la actividad de la ATPasa de la bomba requiere que exista un transporte hacia el lado extracitoplasmático de ClK a través de la membrana de la bomba. De ahí que se trate de una H, K ATPasa (18). La bomba de protones transporta los mismos contra un gran gradiente electroquímico y por tanto precisa de energía que obtiene de la acción de la ATPasa.

La activación de la célula parietal desde un estado de reposo hasta uno de estimulación con la consiguiente secreción de ácido implica una reordenación del citoesqueleto celular. En reposo, la bomba se encuentra en forma de tubulovesículas citoplasmáticas y el canalículo secretor en la porción apical de la célula. Durante la activación, se produce una migración de la bomba de ácido desde estas tubulovesículas hacia la membrana apical hacia el canalículo secretor que, a su vez, se transforma en una superficie repleta de microvellosidades donde se recoloca la bomba convirtiéndose en un canalículo secretor (19, 20). El canalículo es donde se produce la secreción y no desde el citoplasma como lo demuestra la unión de los inhibidores de la bomba de protones que lo hacen a nivel del canalículo

secretor (21, 22). Esta fusión de las tubulovesículas que contienen las bombas de ácido sobre el canalículo es un proceso rápido que ocurre en menos de 5 minutos. La figura 3 muestra la célula parietal en ambos estados de reposo y activación. Al estimularse la secreción, la bomba de ácido es una estructura más densa al asociarse con proteínas citoesqueléticas y asimismo desarrolla conductos de transporte para el Cl y el K que no están presentes en el estado de reposo. Por tanto, la activación de la célula parietal incluye la recolocación de las tubulovesículas que contiene la bomba de ácido sobre el canalículo secretor que también se transforma aumentando su superficie en forma de microvellosidades, la aparición de conductos de transporte para el ClK sobre el canalículo y finalmente la activación de la ATPasa de la bomba de cuya energía se deriva el intercambio de K por H surgiendo así el bombeo de H hacia el lado extracitoplasmático.

Composición de la H,K ATPasa gástrica

La H,K ATPasa gástrica pertenece a la familia de ATPasas fosforiladoras y transportadores de iones en contra de gradientes electroquímicos. Es un heterodímero compuesto de dos subunidades, una más grande y de acción catalítica que es la subunidad alfa y otra más pequeña muy glicosidada que es la subunidad beta (23). La subunidad alfa está compuesta por alrededor de 1030 aminoácidos y es la unidad catalítica dado que sufre procesos de fosforilación y desfosforilación (24). La subunidad beta está compuesta por 290 aminoácidos y su función parece ser la de estabilizar la subunidad alfa

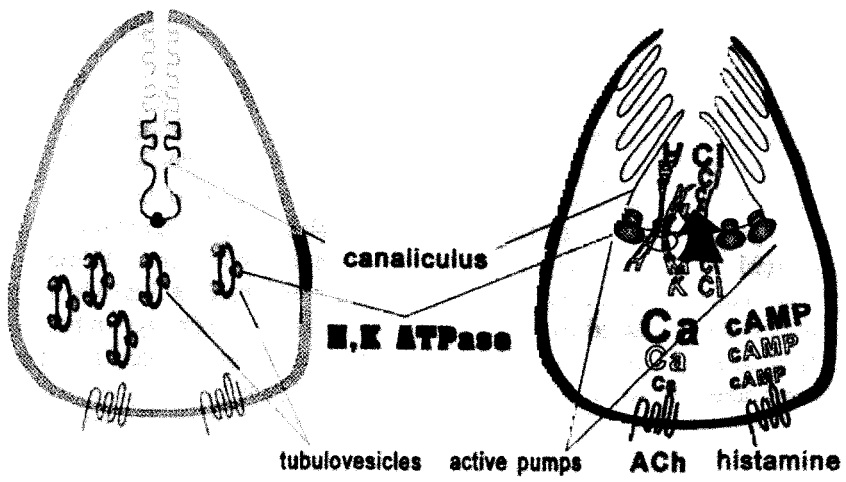


FIGURA 3

por lo que parece estar implicada en los cambios conformacionales pero no posee funciones catalíticas conocidas (25, 26).

El mecanismo de transporte de la bomba incluye un cambio conformacional de manera que tras la fosforilación por el ATP el dominio que une al catión H cambia su afinidad y permite que el catión sea transportado primero al y liberado después del lado extracitoplasmático de la enzima. La unión del K en lado extracitoplasmático tiene como resultado la desfosforilización de la enzima y un transporte del mismo hacia el lado intracitoplasmático (27, 28). En realidad parece que es el ion H_3O el transportado más que el protón H para luego ya en lado extracitoplasmático transformarse en agua y H libres. La activación depende de que exista permeabilidad en el canalículo secretor para el ClK; no conocemos si este conducto para el ClK está ya presente en las tubulovesículas y se activa por la estimulación de la secreción o si solo es activo cuando la bomba se encuentra en el canalículo secretor y está ya presente en dicha membrana del canalículo secretor de forma independiente de la bomba.

REGULACION PERIFERICA DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA

Los principales estimuladores de la secreción ácida gástrica son la histamina, la gastrina y la acetilcolina. La histamina juega un papel central en la regulación de la secreción ácida y actúa de forma paracrina para estimular de forma directa dicha secreción (29). La gastrina controla la secreción ácida de forma directa e indirecta estimulando la liberación de histamina (3). La activación colinérgica vagal controla dicha secreción de forma directa (30) y mediante la estimulación de la liberación de histamina (31).

Por otro lado, a numerosos péptidos y sustancias se les atribuye efectos inhibitorios directos o indirectos sobre la célula parietal mediante la liberación de somatostatina y prostaglandinas o modulando el tono neural del estómago. La somatostatina, la secretina y las prostaglandinas E e I (32) pueden reducir la secreción ácida de forma indirecta inhibiendo la liberación de gastrina o de forma directa actuando de forma inhibitoria sobre la célula parietal. Interleuquinas y secretina pueden también influenciar la secreción indirectamente a través de las prostaglandinas. El péptido vasoactivo intestinal, la colecistoquinina, la oxintomodulina, neurotensina, adrenalina y el polipéptido gástrico inhibitorio pueden, aunque su papel no está tan claro, inhibir la secreción ácida parietal indirectamente a través de la liberación de somatostatina (33). Existe evidencia de que el péptido YY (34), colecistoquinina (35), serotonina y las

interleuquinas pueden influir en la secreción ácida modulando el tono neural del estómago.

La secreción ácida responde también a cambios en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (36, 37). En líneas generales, una reducción de dicho flujo causa una reducción en el transporte de oxígeno a la altamente energética célula parietal con la consiguiente reducción de la secreción ácida. Las prostaglandinas pueden actuar de mediadores en estos cambios de flujo sanguíneo (38) y las fibras aferentes vagales asimismo pueden estar implicadas en los cambios de la irrigación sanguínea de la mucosa gástrica (39).

El bicarbonato segregado por el estómago mantiene un gradiente de pH desde la superficie del epitelio gástrico hacia la cavidad del estómago a través del gel mucoso de superficie (40). Este gel mucoso y el gradiente de pH son factores importantes en la protección del revestimiento gástrico del ambiente ácido de la cavidad gástrica. El bicarbonato se segrega en respuesta a un aumento de la acidez intragástrica especialmente cuando el pH luminal es menor de 2. La secreción de bicarbonato puede estar controlada por terminaciones nerviosas, por prostaglandinas y por algunas hormonas como la colecistoquinina, glucagon y neurotensina. Estudios al respecto indican que los nervios aferentes pueden interaccionar con prostaglandinas endógenas para estimular la secreción de bicarbonato (41). La noradrenalina y el alcohol inhiben la secreción de bicarbonato. Los salicilatos, que inhiben la síntesis de prostaglandinas y la secreción de bicarbonato, pueden dañar la mucosa gástrica.

A nivel medio de la glándula gástrica aproximadamente 1 billón de células parietales forman parte del estómago humano (42). La morfología microscópica de la célula parietal se caracteriza por una gran cantidad de mitocondrias lo cual se explica por la gran demanda de energía química en forma de ATP necesaria para la secreción de ácido clorhídrico en contra de un gran gradiente electroquímico. Las células parietales están polarizadas con una membrana apical en contacto con la cavidad gástrica y una membrana basolateral en contacto con el intersticio. La membrana apical es altamente impermeable a la retrodifusión de iones de hidrógeno y forma uniones muy fuertes con las células vecinas. Los receptores para las sustancias estimuladores e inhibitorias de la secreción ácida se encuentran en esta membrana basolateral. Así, los receptores para la acetilcolina, la gastrina y la histamina se encuentran a este nivel (43). Estos receptores actúan de forma diferente para estimular la secreción de ácido: la acetilcolina y la gastrina se unen a receptores que tras la unión activan la enzima fosfolipasa C la cual inicia una serie de conversiones enzimáticas que tiene como resultado final el aumento de la concentración de Ca intracelular. La histamina, a través de su unión con los receptores H₂ inician la activación de la adenilciclase y el consiguiente aumento del AMPc. Ambos efectos conducen a la activación de la bomba de protones y a la secreción de iones de hidrógeno hacia la cavidad gástrica.

Fisiología de la regulación de la secreción ácida. Fases de la secreción ácida

La secreción ácida está controlada por circuitos estimuladores e inhibidores en reposo y durante las fases cefálica, gástrica e intestinal de dicha secreción. En reposo, la secreción ácida en el humano es un 10% de la máxima. La secreción basal ácida interdigestiva ofrece una variación diurna con mayores niveles de secreción por la tarde-noche y niveles más bajos, a veces aclorhidria, por la mañana antes de despertar.

Estimulación de la secreción ácida

Fase cefálica

La fase cefálica de la secreción ácida se activa por el pensamiento, el gusto, el olor, la visión y la deglución de los alimentos (44). La respuesta ácida a la alimentación fingida (masticación y deglución) produce una respuesta ácida de algo menos de la mitad de la respuesta ácida total a una comida en perros y aproximadamente del 50-65% de la respuesta ácida máxima en humanos y perros. La estimulación de la fase cefálica de la secreción gastrointestinal

ocurre por la estimulación central del nervio vago y está bajo control colinérgico (45). Los primeros estudios (46) mostraron que la actividad vagal durante la fase cefálica inducía la secreción ácida directamente estimulando el fundus e indirectamente estimulando el antro. La vagotomía proximal disminuye la respuesta ácida a la alimentación fingida en humanos (47). La estimulación química del vago mediante la administración intravenosa de insulina o 2-deoxiglucosa o la inyección intracerebroventricular de TRH o sus análogos pueden ser utilizados para estimular químicamente el nervio vago y simular la respuesta a la estimulación de la fase cefálica. La vagotomía proximal disminuye la respuesta ácida a la administración de 2-deoxiglucosa en perros (48). La respuesta ácida a la estimulación vagal está controlada colinérgicamente puesto que pequeñas dosis de atropina eliminan la respuesta ácida a la alimentación fingida y a la administración de insulina y 2-deoxiglucosa en perros (49). La gastrina juega un papel fisiológico en la fase cefálica de la secreción en humanos, perros y ratas. En perros, la alimentación fingida causa pequeños pero significativos aumentos de la concentración de gastrina sérica (49). Aproximadamente el 70% de la respuesta ácida a la hipoglucemia inducida por insulina es bloqueada por la administración de anticuerpos monoclonales anti-gastrina y abole la respuesta ácida a la alimentación fingida (50). En la rata anestesiada los niveles circulantes de gastrina no cambian significativamente tras la inyección intracerebroventricular de TRH. La atropina y la pirenzepina (51) eliminan la respuesta ácida a los análogos de TRH mientras que los anticuerpos antigastrina bloquean aproximadamente solo el 30% de esta respuesta.

En humanos, la carencia de antagonistas efectivos de la gastrina ha impedido un estudio exhaustivo del papel de la gastrina en la fase cefálica

de la secreción. En humanos (52), la alimentación fingida modificada (masticación y expulsión del alimento) causa pequeños pero significativos aumentos de las concentraciones séricas de gastrina. Sin embargo, la gastrina circulante no es responsable en su totalidad de la respuesta ácida en la fase cefálica a la alimentación fingida modificada. La estimulación combinada cefálica y gástrica en humanos aumenta la secreción ácida sin aumentos significativos de la gastrina circulante en comparación con el aumento producido por la estimulación de la fase gástrica solamente.

La liberación de gastrina está regulada por el nervio vago durante la fase cefálica de la secreción. Pequeñas dosis de atropina o bien no tienen efecto o pueden aumentar (53) la respuesta de gastrina a la alimentación fingida mientras que dosis altas de atropina bloquean la respuesta de gastrina en humanos. La liberación de gastrina en respuesta a la alimentación fingida es abolida mediante la acidificación intragástrica y puede ser restaurada mediante el tratamiento con dosis bajas de atropina. La resección del antro en humanos y la vagotomía distal o antral en perros (54) bloquean la respuesta de gastrina a la alimentación fingida y a la hipoglucemia inducida por insulina respectivamente. Después de vagotomía proximal o fúndica en perros, la respuesta de gastrina a la 2-deoxiglucosa fue duplicada. Altas dosis de atropina bloquean la respuesta de gastrina en perros vagotomizados pero la aumentan en perros con los vagos intactos (55).

Estos experimentos muestran que durante la fase cefálica de la secreción ácida el nervio vago estimula la secreción ácida activando las células parietales del fundus a través de la estimulación colinérgica muscarínica.

Asimismo, a través de la estimulación del antro, el vago estimula la secreción de gastrina que a su vez estimula la secreción ácida por parte de las células parietales. Sin embargo, la estimulación vagal del fundus inhibe la liberación de gastrina puesto que al estimular la secreción ácida esta estimula la secreción de somatostatina que de forma paracrina inhibe la liberación de gastrina. Existen además circuitos neurales vagales que actúan inhibiendo la secreción de gastrina. El efecto neto de estos estímulos positivos e inhibitorios durante la fase cefálica resultan en un aumento modesto de la gastrina circulante.

Fase gástrica

En todas las especies estudiadas hasta ahora el principal mediador de la fase gástrica de la secreción ácida es la gastrina. La secreción ácida durante esta fase es responsable de al menos el 50% de la respuesta ácida total a una comida y de aproximadamente el 50% de la respuesta de secreción ácida máxima estimulada por histamina en perros (56). Estímulos mecánicos (distensión) y químicos (nutrientes lumbinales) producen la respuesta ácida total durante la fase gástrica de la secreción.

Distensión. La distensión gástrica produce aproximadamente el 20% de la secreción ácida máxima estimulada por secretagogos en humanos y el 50% y el 38% de las respuestas ácidas a los alimentos en perros (56) y ratas (57) respectivamente.

Los mediadores de la secreción inducida por la distensión varían entre las especies. En humanos, el aumento de la gastrina es modesto y no se le puede atribuir la respuesta ácida total a la distensión. Sin embargo, una marcada distensión del estómago induce un aumento rápido de la gastrina el cual no se inhibe por la acidificación antral. En ambos estudios, el aumento de gastrina pudo ser potenciado por la administración de atropina y bloqueado por el propanolol (58).

La gastrina sérica aumenta modestamente en respuesta a la distensión gástrica con glucosa en perros. La secreción ácida inducida por la distensión en perros es abolida tras la administración de anticuerpos monoclonales anti-gastrina (56). En ratas anestesiadas, la concentración periférica de gastrina no aumentó en respuesta a la distensión gástrica con suero fisiológico aunque la gastrina sérica portal sí aumentó sobre los niveles basales. Aproximadamente el 60% de la respuesta ácida a la distensión en ratas es bloqueada por la administración de anticuerpos monoclonales anti-gastrina (57). Un circuito aferente vagal detectado por capsaicina es responsable del 40% de la respuesta ácida total a la distensión en ratas anestesiadas lo cual puede tener o no a la gastrina implicada. La respuesta a niveles bajos y altos de distensión puede resultar de los efectos combinados de la estimulación colinérgica de la secreción ácida y de la liberación selectiva de somatostatina que inhibe la liberación de gastrina y consiguientemente la secreción ácida gástrica (59).

Nutrientes luminales. Los compuestos químicos de los alimentos constituyen la estimulación más potente de la liberación de gastrina y de la

secreción de ácido durante la fase gástrica. Péptidos y aminoácidos, más que proteínas, hidratos de carbono y grasas estimulan la secreción ácida de 2 a 4 veces más que la causada por la distensión. La peptona y los extractos de hígado (60) estimulan la secreción ácida. La fenilalanina y el triptófano son más potentes estimulantes de la secreción ácida que otros aminoácidos (61). Componentes del café, vino y metabolitos carbohidratados de la cerveza fermentada (62) también estimulan la secreción ácida.

La fase gástrica de la secreción ácida puede estudiarse mediante la introducción de una comida o mezcla de nutrientes en el estómago. Técnicas de medida intragástricas permiten la medida de la secreción ácida en respuesta a líquidos o alimentos semisólidos (63). Utilizando esta técnica, la secreción ácida es medida administrando una cantidad equivalente de base para mantener el pH intragástrico entre 2.5 y 5.5; la cantidad de base medida es igual al nivel de secreción ácida.

La gastrina juega un papel esencial en la fase gástrica de la secreción ácida. Utilizando las técnicas de titulación intragástrica con compuestos básicos, las concentraciones de gastrina circulante demuestran que la gastrina es responsable de la mayor parte de la respuesta ácida a incrementos graduales de peptona (60). En contraste a el humano y el perro, la gastrina juega un papel menor en la secreción ácida estimulada por los alimentos en la rata anestesiada. Anticuerpos monoclonales anti-gastrina bloquean aproximadamente el 40% de la secreción ácida estimulada por alimentos en la rata (57). La menor importancia de la gastrina en la rata puede ser debida a la activación de reflejos neurales inducidos por la peptona en el lumen

fúndico (64). Tras un tratamiento crónico de las ratas con neurotoxinas que de forma selectiva eliminan fibras sensoriales no mielinizadas tipo C el 50% de la respuesta ácida a la perfusión intragástrica de peptona es abolida (65).

Utilizando el estómago aislado y vascularmente perfundido de la rata el efecto de la estimulación luminal sobre reflejos neurales intramurales intactos y sobre efectos paracrinos mucosos puede evaluarse en ausencia de neuronas y hormonas extrínsecas. En esta preparación, la respuesta de gastrina a la peptona está mediada enteramente por una combinación de circuitos neurales intramurales colinérgicos y bombesinérgicos (64). Por tanto, una porción de la respuesta ácida de la rata a la peptona es independiente de la gastrina.

Fase intestinal

La fase intestinal de la secreción contribuye a un porcentaje pequeño (aproximadamente 5%) de la respuesta ácida total a una comida. La secreción ácida durante la fase intestinal es difícil de evaluar debido a los numerosos mecanismos inhibitorios estimulados por los nutrientes en el lumen intestinal. Sin embargo, la estimulación selectiva de la secreción ácida se puede obtener mediante la perfusión del yeyuno del perro con aminoácidos (66)

.Aunque la mucosa del intestino proximal contiene cantidades significativas de gastrina, solo incrementos modestos de la misma se producen durante la perfusión intestinal con peptonas. La liberación de gastrina en pacientes sometidos a gastrectomía y Billroth I fue similar que la obtenida en pacientes no operados pero mayor que en pacientes gastrectomizados y sometidos a un Billroth II (67).

Aunque la perfusión intestinal con extracto de hígado produce solo una respuesta secretora ácida modesta, sin embargo potencia la respuesta a la gastrina exógena. De hecho, el efecto potenciador del factor liberado por la perfusión intestinal puede ser la contribución más importante de la fase intestinal a la respuesta ácida total a una comida. La naturaleza química de este factor intestinal es desconocida.

Los aminoácidos absorbidos pueden tener también un papel significativo en la estimulación de la secreción ácida gástrica. La administración de anticuerpos monoclonales anti-gastrina inhiben en un 96% la modesta respuesta ácida a la infusión intrayeyunal de aminoácidos pero no inhiben de forma significativa la respuesta a aminoácidos administrados de forma intravenosa. Los aminoácidos intraluminales parece que estimulan la secreción ácida mediante un mecanismo dependiente de gastrina mientras que el efecto ejercido por los aminoácidos absorbidos es independiente de la gastrina (66, 68).

Inhibición de la secreción ácida

Fase cefálica

Resulta difícil evaluar la importancia de mecanismos inhibitorios centrales en la modulación fisiológica de la secreción ácida. En ratas y perros, la inyección central de CRF, bombesina, calcitonina, neurotensina, interleuquina 1, prostaglandinas y neuropéptido Y han producido inhibición de la secreción ácida (69, 70, 71). Estos péptidos han sido inyectados en núcleos específicos centrales incluyendo el hipotálamo, la médula espinal y nervios espinales de los que eran conocidas sus proyecciones neurales a otros núcleos o ganglios que participan en la regulación de la secreción ácida. Estos estudios han permitido realizar un mapa de los circuitos neurales que mediadores pépticos y químicos utilizan para influenciar la secreción de ácido (72, 73).

Los circuitos a través de los cuales los péptidos que actúan centralmente ejercen su acción inhibitoria incluyen nervios vagales y simpáticos. La inhibición ácida causada por la inyección central de beta-endorfina (74) es eliminada tras vagotomía. La transección a nivel espinal de la médula o la adrenalectomía y simpatectomía química, pero no la vagotomía, elimina la inhibición ácida causada por la inyección intracisternal de bombesina (75). El efecto inhibitorio de la CRF está mediado por circuitos vagales y simpáticos en ratas y en perros (76).

El hipotálamo es un lugar anatómico importante en la acción de muchos péptidos inhibidores de la secreción ácida. La inyección de interleuquina 1 beta en el hipotálamo inhibe la secreción ácida gástrica en ratas (77). La bombesina inyectada en el núcleo paraventricular o en el preóptico suprime la secreción ácida (78). De forma similar, la CRF inhibe dicha secreción cuando es inyectada en los núcleos paraventricular, lateral y ventromedial del hipotálamo (76). De los péptidos estudiados, solo el neuropéptido Y ejerce acciones estimuladoras e inhibitoras dependiendo del lugar del hipotálamo donde sea inyectado (69).

De manera semejante, diferentes localizaciones anatómicas a nivel medular y espinal ejercen acciones inhibitorias de la secreción ácida cuando son inyectadas por sustancias peptídicas diversas. Por ejemplo, la bombesina inyectada en el núcleo dorsal del vago inhibe la secreción ácida estimulada por el vago y por la pentagastrina (79). Si se inyecta en el núcleo ambiguo también inhibe la secreción ácida. La bombesina y la CRF también inhiben la secreción ácida cuando se inyectan en la médula espinal a nivel de T9 aunque de forma menos potente (73).

Fase gástrica

El aumento de la acidez intragástrica durante la fase gástrica de la secreción inicia un mecanismo que apaga la secreción de ácido (80). Dado que la gastrina juega un papel significativo en la mediación de esta fase gástrica de

la secreción, de forma directa sobre la célula parietal pero, más importante, de forma indirecta estimulando la liberación de histamina de las células enterocromafines, es lógico pensar que la fase gástrica de inhibición de la secreción ácida se ejerza en parte a través de una inhibición de la liberación de gastrina. La evidencia experimental muestra que la acidificación intraluminal reduce de forma significativa la secreción ácida y la respuesta de gastrina a una comida. Más aun, existe una correlación directa entre la reducción de la respuesta de gastrina y el descenso de la secreción ácida (80). En un pH intraluminal de 2 la secreción ácida disminuye drásticamente y es abolida con un pH intraluminal de 1.

La inhibición de la secreción ácida y la liberación de gastrina inducidas por una comida fingida pueden ser evitadas por la administración de atropina. La acidificación selectiva del lumen antral inhibe la liberación de gastrina en respuesta a una comida fingida y a la insulina en perros, a la distensión del antro y a una comida mixta aunque no a la distensión de todo el estómago (81). El aumento del ácido en el antro puede de forma directa causar la liberación de somatostatina de las células D del antro que de forma paracrina actuaría sobre las células G reduciendo su liberación de gastrina y por tanto la secreción ácida (82).

Fase intestinal

La inhibición de la secreción ácida en la fase intestinal se desencadena por las grasas, el ácido, y las soluciones hiperosmolares dentro del lumen intestinal. De todos estos factores, la grasa es el más potente inhibidor de la secreción ácida gástrica. Esta acción inhibitoria se realizaría a través de la liberación de sustancias inhibitorias a partir del intestino que de forma colectiva se denominan enterogastronas. Para que un compuesto sea calificado de enterogastrona debe ser liberado en respuesta a la presencia de grasa en el intestino y sus niveles circulantes aumentar, la administración exógena de dicha sustancia alcanzando los mismos niveles plasmáticos que logra de forma fisiológica debe inhibir la secreción ácida gástrica y la neutralización *in vivo* de esta sustancia o de su receptor debe bloquear el efecto inhibitorio de la presencia de grasa a nivel intestinal.

Diferentes sustancias han sido estudiadas para verificar su papel de enterogastrona y pocas han podido de forma satisfactoria cumplir todos los requisitos previamente expuestos. Sin embargo, existe evidencia que apoya el papel de enterogastrona de determinadas sustancias. La colecistoquinina tras la administración de antagonistas a su receptor en perros (83) y ratas (84) no producía inhibición de la secreción ácida tras la perfusión intestinal con grasas. Las concentraciones circulantes del péptido YY aumentan de forma significativa tras la comida (85) especialmente si esta contiene grasas y es liberada del intestino en respuesta a la perfusión de grasas del intestino distal en perros; la administración exógena de esta sustancia que alcanza

niveles similares en plasma a los que alcanza tras una comida también inhibe la secreción ácida.

La sustancia que se considera más importante en la inhibición de la secreción ácida en respuesta a la presencia de ácido en el intestino es la secretina. La secretina circulante aumenta en respuesta a la perfusión con ácido oleico del intestino delgado proximal (86) y por la acidificación del lumen duodenal siendo estos efectos dosis-dependientes. Niveles fisiológicos de acidificación intestinal también estimulan la liberación de secretina (87). Sin embargo, en algunos estudios, la infusión intravenosa de secretina no producía la inhibición de la secreción ácida a niveles fisiológicos (88).

Otros estudios (89) han situado a la colecistoquinina y a la somatostatina como los principales mediadores de la inhibición de la secreción ácida inducida por la presencia de grasa y ácido en el lumen intestinal junto con la acción de circuitos neurales en el caso de la inhibición inducida por la presencia de ácido en el intestino.

ANATOMIA DEL NERVIO VAGO EN EL HUMANO

El nervio vago en el humano surge a partir del bulbo raquídeo mediante ocho a diez raíces por debajo del nervio glossofaríngeo, en el surco entre la oliva y el pedúnculo cerebeloso inferior. Sus fibras están en conexión fundamentalmente con tres núcleos bulbares: el núcleo dorsal del vago, el núcleo ambiguo y el núcleo del fascículo solitario. El núcleo dorsal del vago se halla en la sustancia gris central de la porción inferior del bulbo. Las fibras motoras que emergen de él se distribuyen por el músculo liso de los bronquios, el corazón, esófago, estómago, intestino delgado y parte del intestino grueso perteneciendo al sistema nervioso parasimpático. Las fibras sensitivas son fibras aferentes del esófago y la porción abdominal del tubo digestivo. Las neuronas originadas en el núcleo ambiguo dan fibras para el nervio vago que se distribuyen por la musculatura estriada de los músculos constrictores de la faringe y músculos intrínsecos de la laringe. La parte inferior del núcleo del fascículo solitario recibe las fibras del vago que se distribuyen con el nervio laríngeo hasta las papilas gustativas de la epiglotis y la fosa glosopiglótica. Las raíces del nervio se unen formando un cordón liso que pasa por debajo del flóculo del cerebro y de allí por el agujero rasgado posterior a través del cual abandona el cráneo. A nivel intracraneal sale enfundado por la duramadre y la aracnoides unido al nervio espinal. Un tabique fibroso lo separa del nervio glossofaríngeo, que se sitúa por delante. En esta situación el nervio vago presenta un marcado abultamiento denominado ganglio superior. Después de su salida del cráneo el nervio vuelve a ensancharse formando un segundo ganglio, denominado ganglio inferior (90).

El ganglio superior o yugular es esférico, de aproximadamente 4 mm de diámetro. Le unen uno o dos delgados filamentos con la raíz craneal del nervio espinal y está conectado por un ramito con el ganglio inferior del

nervio glossofaríngeo y con el tronco simpático por un filamento del ganglio cervical superior. El ramo auricular del ganglio envía, en sentido descendente, un ramito que va a unirse al nervio facial.

El ganglio inferior o nodoso es cilíndrico, de 2.5 cm de longitud. Está conectado con el nervio hipogloso, el ganglio cervical superior del tronco simpático y el asa entre el I y II nervios cervicales. La raíz craneal del nervio espinal pasa por encima del ganglio pero está unida a él sólo por tejido fibroso.

Las células de ambos ganglios son neuronas sensitivas unipolares y contiene neuronas aferentes somáticas, viscerales especiales y viscerales generales. Son atravesados por fibras parasimpáticas que pasan por el ganglio sin interrumpirse al igual que otras fibras eferentes (90).

El nervio vago pasa verticalmente en sentido caudal desde el cuello por el interior de la vaina carotídea entre la vena yugular interna y la arteria carótida interna hasta el borde superior del cartílago tiroides y a partir de allí entre la misma vena y la arteria carótida primitiva hasta alcanzar la raíz del cuello. Desde ahí su curso difiere en ambos lados del cuerpo. En lado derecho el vago sigue descendiendo por detrás de la vena yugular interna y cruza la primera porción de la arteria subclavia. Ya dentro del tórax desciende por la porción superior del mediastino, situándose primero por detrás del tronco venoso braquiocefálico derecho y de la vena cava superior.

En la porción superior, la pleura del lado derecho y el pulmón están situados por fuera del nervio, estando separados de él más abajo por la vena ácigos que se curva hacia delante sobre el hilio pulmonar derecho. El nervio vago pasa después por detrás del bronquio principal derecho, hasta alcanzar la cara posterior del hilio pulmonar derecho en donde se divide en ramos bronquiales posteriores que se anastomosan con filetes del II, III, IV ganglios simpáticos torácicos llegando a formar el plexo pulmonar posterior derecho. De la porción inferior de este plexo se desprenden dos o tres ramos que descienden por la cara posterior del esófago, en la cual, junto con el vago izquierdo, forman el plexo esofágico posterior. Desde este plexo se continua un tronco nervioso que corre por detrás del esófago para penetrar en el abdomen a través del orificio esofágico del diafragma formando el tronco vagal posterior a dicho nivel (90).

En lado izquierdo el vago penetra en el tórax junto con las arterias carótida primitiva izquierda y subclavia izquierda, por detrás del tronco venoso braquiocefálico izquierdo. Desciende a través del mediastino superior, cruzando el lado izquierdo del cayado aórtico y pasando por detrás del hilio pulmonar izquierdo. Inmediatamente por encima del cayado aórtico el nervio es cruzado por el nervio frénico izquierdo y, al atravesar el cayado, por la vena intercostal superior izquierda. Por detrás del hilio pulmonar izquierdo se divide dando ramos bronquiales posteriores, que se anastomosan con filetes del II, III, IV ganglios simpáticos torácicos para formar el plexo pulmonar posterior izquierdo. A partir de este plexo se originan dos ramos que descienden por la parte anterior del esófago donde, con un ramo del plexo pulmonar posterior derecho, forman el plexo esofágico anterior; a partir de este plexo, un tronco nervioso se continua por

la cara anterior del esófago para penetrar en el abdomen por el orificio esofágico del diafragma formando el tronco vagal anterior a dicho nivel.

En su trayecto antes de llegar al abdomen, de ambos nervios vagos emergen ramos que en síntesis corresponderían a nivel de la fosa yugular al nervio auricular; a nivel del cuello al ramo faríngeo, ramos para el cuerpo carotídeo, laríngeo superior, laríngeo recurrente (derecho) y cardíaco y a nivel del tórax al ramo cardíaco, laríngeo recurrente (izquierdo), y los ya descritos pulmonares y esofágicos (90). La figura 4 muestra el trayecto anatómico del nervio vago desde su origen hasta la cavidad abdominal.

Anatomía del nervio vago en el humano a nivel abdominal

A nivel del hiato esofágico se identifican dos troncos vagales anterior y posterior que todavía no se han dividido y que generalmente se encuentran anatómicamente a la derecha de la línea media esofágica por delante y por detrás del esófago respectivamente. El tronco posterior se encuentra más cercano a la aorta que al esófago. Esta es la disposición más común presente en prácticamente el 90% de los casos. Sin embargo, existen variaciones anatómicas. En unos casos, la división tiene lugar por encima del diafragma con lo cual a nivel del hiato encontramos cuatro troncos vagales y en otros, puede haber divisiones y subdivisiones por encima del hiato con lo cual a nivel abdominal no encontramos los típicos troncos anterior y posterior. Finalmente, los plexos esofágicos pueden tener una localización más caudal

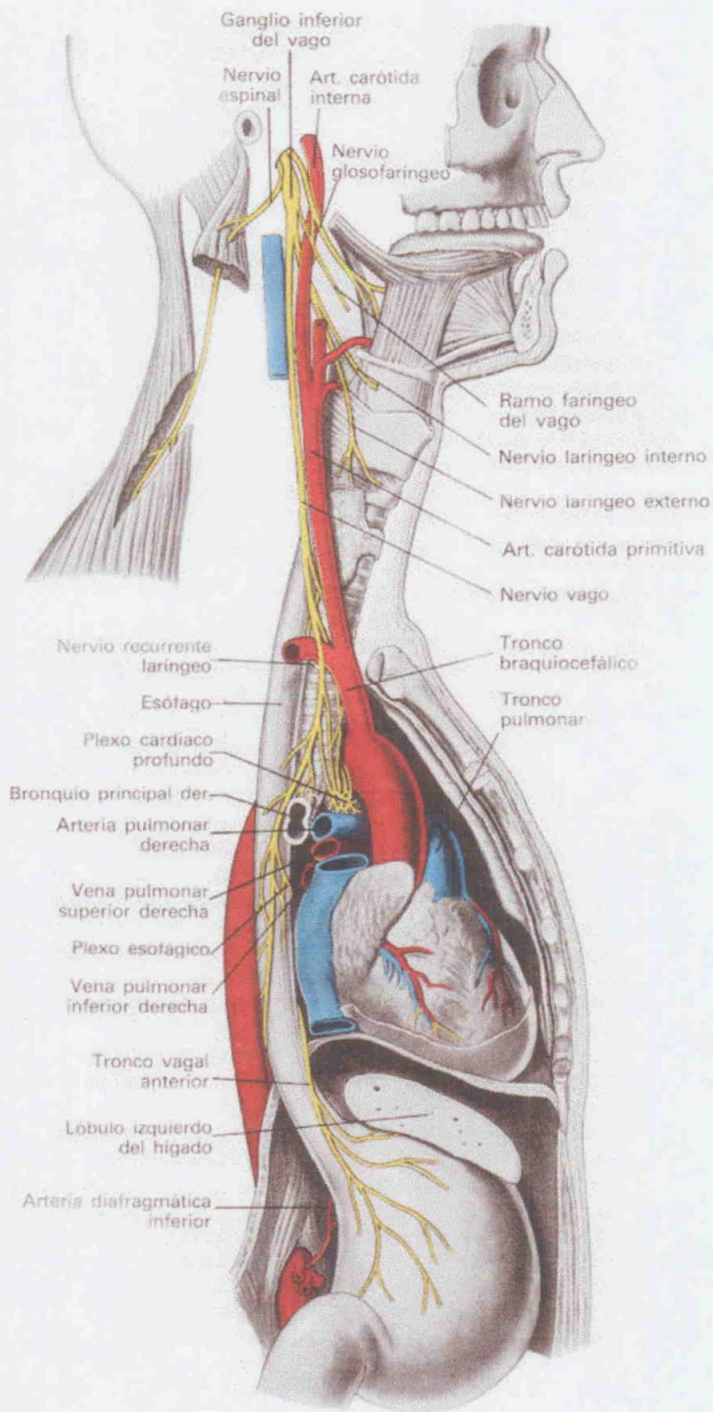


FIGURA 4

atravesando el hiato aunque los troncos vagales en esta circunstancia se hallan enteramente a nivel abdominal (91).

Una vez en el abdomen, el tronco vagal anterior se divide en un ramo gástrico anterior y en un ramo hepático mientras que el posterior lo hace en un ramo gástrico posterior y en un ramo celiaco. La separación entre el ramo gástrico anterior y el hepático generalmente ocurre a nivel del esófago abdominal o el cardias. Tras esta separación, la división gástrica anterior se transforma en el nervio anterior principal de Latarjet que sigue el trayecto de la curvatura menor del estómago a una distancia de 0.5 a 1 cm de la misma aunque ocasionalmente puede encontrarse por debajo de la serosa gástrica. El nervio termina en la incisura angularis gástrica pero es relativamente frecuente que llegue hasta el píloro y en algunos casos hasta la primera porción del duodeno. De este nervio surgen entre 2 a 12 ramas hacia la pared del estómago con una media de 6 ramas.

De forma poco frecuente, existen variaciones anatómicas en esta estructura principal: existe una rama adicional que inerva el píloro procedente del ramo hepático, existen dos nervios anteriores de Latarjet, no hay nervio típico de Latarjet sino ramas anárquicas a partir del tronco principal, las ramas gástricas se originan del ramo hepático o existe una rama pilórica que se origina de la rama gástrica anterior (91).

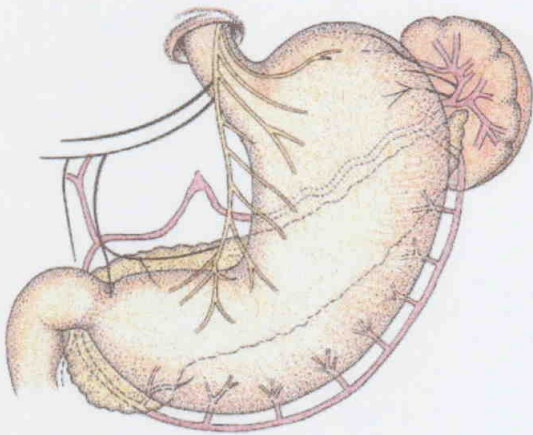
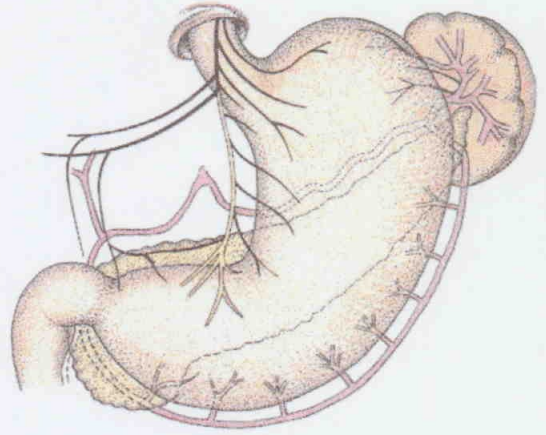
El ramo hepático se separa habitualmente de la división gástrica anterior a nivel del esófago abdominal y se distribuye por la porción avascular del ligamento gastrohepático encontrándose de forma frecuente en subdivisiones múltiples habitualmente paralelas.

En la mayoría de las personas, el tronco vagal posterior se divide en el ramo celiaco y en la división gástrica posterior que forma el nervio posterior de la curvatura menor o nervio posterior de Latarjet. Generalmente, este nervio termina en una localización algo más alta en dicha curvatura y posee menos ramas hacia la pared gástrica que el nervio anterior. No se ha observado nunca que llegue hasta el duodeno. En algunos casos, estas ramas gástricas se dividen en dos grupos superior e inferior claramente diferenciados con las ramas superiores surgiendo directamente del tronco vagal posterior y las inferiores del nervio de Latarjet posterior dejando una porción intermedia en la cara posterior gástrica sin aparente inervación. Generalmente, la rama gástrica más superior conocida como el “nervio criminal” de Grassi se origina a nivel de o por encima del origen del ramo celiaco. En un 20% de los casos no existe un nervio de Latarjet posterior claramente definido y las ramas gástricas surgen de la división celiaca.

La división celiaca es la mayor de las cuatro divisiones principales de ambos nervios vagos a nivel abdominal. Se halla localizada en el pliegue peritoneal gastropancreático. En todos los casos es una división única que sigue su curso hacia el plexo celiaco; puede seguir el trayecto de la arteria coronaria estomáquica, el pilar derecho del diafragma o una posición intermedia en el triángulo formado por la arteria, el pilar y el margen

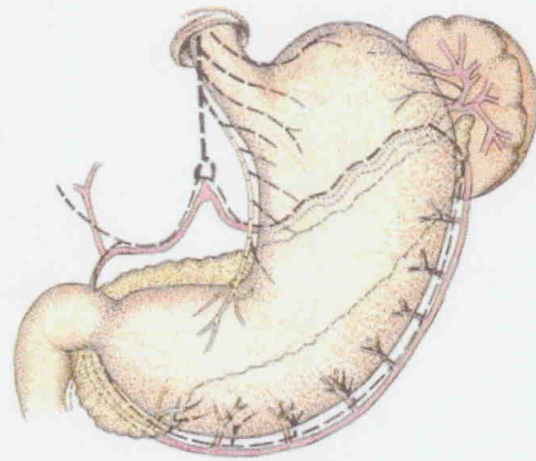
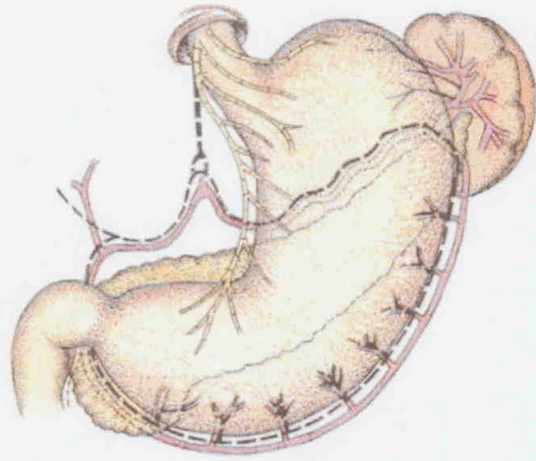
derecho del estómago (91). Las figuras 5, 6, 7 y 8 muestran la disposición del nervio vago a nivel gástrico con sus diferentes ramas y sus relaciones con el estómago.

El componente más numeroso de las fibras vagas son fibras aferentes a partir de neuronas localizadas en los ganglios nodoso y yugular. En la porción cervical del vago del gato las fibras que degeneran tras vagotomía intracraneal (por encima de los ganglios mencionados) representan sólo del 20 al 25% del total; sin embargo, en el vago abdominal el 90% de las fibras sobreviven a esta operación y por tanto pueden ser consideradas como originarias de estos ganglios vagales mientras que las fibras que degeneran a este nivel son fibras eferentes originadas en neuronas centrales (92, 93). Las fibras eferentes abdominales son fibras parasimpáticas preganglionares. En el nervio vago del conejo y del gato son fibras fundamentalmente amielínicas. En especies animales pequeñas, como la rata, las fibras mielinizadas del vago abdominal representan menos del 1% del número total de fibras vagas. No es así en el humano donde esta porción del nervio contiene cientos de fibras mielinizadas.



FIGURAS 5 y 6

Tronco vagal anterior y sus relaciones con el estómago



FIGURAS 7 y 8

Tronco vagal posterior y sus relaciones con el estómago

**ANATOMIA DEL NERVIO VAGO EN LA RATA A NIVEL
ABDOMINAL**

El nervio vago en la rata a nivel subdiafragmático se organiza igualmente en un tronco anterior y otro posterior. El tronco anterior cursa sobre la cara ventral del esófago y tiene varias ramas principales: la hepática, la rama celiaca accesoria y las ramas gástricas anteriores estas últimas distribuyéndose sobre la cara ventral del estómago. El tronco anterior está íntimamente adherido al esófago y en un corte transversal tiene forma de media luna; tras dar los ramos hepático y celiaco accesorio adquiere una forma más elíptica. En ocasiones, se observan dos troncos anteriores subdiafragmáticos. La rama hepática es la primera que se deriva del tronco anterior aunque hasta en un tercio de los casos puede ser parte de una trifurcación al mismo nivel del tronco anterior junto con el ramo accesorio celiaco y la continuación descendente del tronco anterior para dar las ramas gástricas anteriores. Después de dividirse la rama hepática sigue un curso caudal rodeando el esófago en un ángulo de 60 grados para después seguir hacia la derecha hasta el omento menor en dirección hacia el hilio hepático. El lugar de división de la rama hepática se produce generalmente en un punto situado entre el 37 y el 47% de la distancia del hiato esofágico hasta el cardias. El ramo celiaco accesorio nace en un nivel situado entre el origen de la división hepática y el área donde empieza a separarse del tronco anterior. Tras separarse del esófago, la rama celiaca accesoria sigue un trayecto opuesto a la rama hepática, rodea el esófago hasta situarse en su cara dorsal y pasar por detrás del tronco vagal posterior. En este trayecto posterior se divide en dos haces y en íntima asociación con el tronco posterior y su rama celiaca sigue el curso de la arteria coronaria estomáquica. Las ramas gástricas anteriores surgen a partir del tronco anterior en el tercio inferior del esófago dividiéndose el tronco en 2, 3 o 4 haces que siguen un curso caudal hacia el borde izquierdo del esófago anterior para después distribuirse por la cara anterior del estómago (94).

El tronco posterior tiene al corte transversal una conformación de circular a ligeramente ovoidea; está menos íntimamente unido al esófago y separado de su serosa por una capa de grasa. Hasta en un 25% de los casos puede ser doble. La rama celiaca del tronco posterior en realidad está constituida por numerosos haces nerviosos individuales que se originan por división repetida del nervio. La bifurcación inicial a partir del tronco posterior se produce en un nivel que representa del 75 al 85% de la distancia del hiato esofágico al cardias. El punto de bifurcación del tronco posterior se sitúa por delante del lugar en que el ramo celiaco accesorio empieza a seguir el curso de la arteria coronaria estomáquica. Tras su bifurcación del tronco posterior la rama celiaca da una serie de haces, en un rango de 2 a 10 que se unen en su recorrido al de la arteria coronaria estomáquica. Las ramas gástricas posteriores del tronco vagal posterior son más numerosas que las anteriores conteniendo de 3 a 8 haces que se ramifican por la cara posterior del estómago de la rata (94).

El sistema vagal a nivel subdiafragmático contiene una amplia red de paraganglios vagales. Estos paraganglios consisten en acúmulos de células glomulares en medio de lechos capilares rodeados de tejido conectivo y conteniendo una o más neuronas generalmente con el soma neuronal ocupando una posición excéntrica y situados en los troncos nerviosos. En el tronco anterior se observan de forma relativamente constante 3 paraganglios, más de 3 en la rama hepática tras su bifurcación y rara vez en el trayecto del ramo celiaco accesorio. El tronco posterior contiene más paraganglios que el anterior con una media de 5 concentrándose sobre todo en los puntos de bifurcación pero también estando presentes en el trayecto del ramo celiaco del tronco posterior. Estos paraganglios pueden contribuir fibras a los troncos vagales o estar implicados en reflejos vago-vagales sin

mediación central (94). La figura 9 resume la organización del nervio vago tanto su tronco anterior como el posterior así como sus ramas a nivel del hiato esofágico y del estómago de la rata.

Topografía de la inervación eferente vagal en el estómago de la rata

Antes de entrar en la descripción de la inervación eferente vagal del estómago y sobre todo de la implicada en la secreción ácida del mismo, es importante detenerse en la organización del sistema nervioso entérico a nivel gástrico que refleja la estructura de este sistema en el resto del tracto gastrointestinal. El sistema nervioso entérico está estructurado en dos plexos ganglionados, el submucoso o de Meissner (95) y el mientérico o de Auerbach (96, 97). El plexo mientérico es el mayor de los dos y se encuentra localizado entre las capas musculares longitudinal y circular de la muscularis externa. El plexo submucoso contiene menos neuronas y conexiones interganglionares más delgadas que el mientérico y tiene un menor número de neuronas por ganglio (98, 99, 100, 101). El plexo submucoso contiene probablemente dos plexos (102, 103) que se interconectan de forma extensa. Se trataría del plexo de Meissner más cercano a la mucosa (95) y el plexo de Schabadasch, más cercano a la capa muscular circular (104). Sin embargo, en la mayoría de las publicaciones este plexo submucoso se considera como una entidad única (105, 106). Los plexos mientérico y submucoso se interconectan de forma extensa (107). El sistema nervioso central por vía parasimpática o simpática no inerva todas las neuronas del sistema nervioso entérico lo cual hace que funcione en muchos aspectos como una unidad independiente que controlaría, al menos

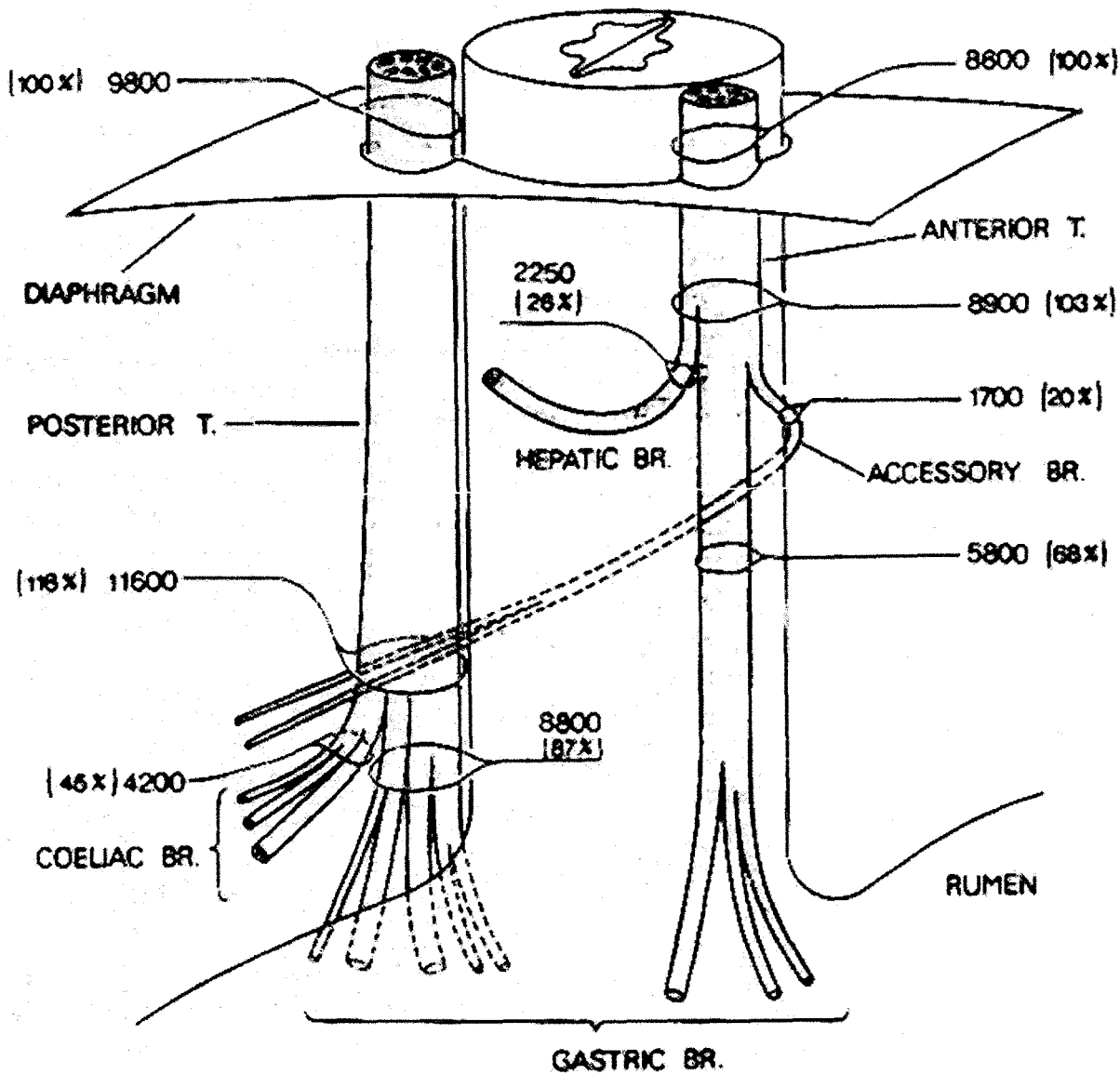


FIGURA 9

parcialmente, las funciones de propulsión (108), aclaramiento, regulación del microambiente intraluminal (109) y modificación de la tasa de proliferación y crecimiento de las células mucosas (110). Lo anterior no implica que este sistema nervioso entérico no esté bajo la influencia de una inervación extrínseca sobre todo a nivel del estómago. El estudio de la topografía de la inervación eferente del vago sobre el estómago utilizando trazadores anterógrados derivados de carbocianina (DiL) inyectados en el núcleo motor dorsal del vago de la rata y que identifican el trayecto de las fibras vagales eferentes y sus terminaciones revelan que el estómago está densamente innervado por el vago con sus terminales rodeando las células ganglionares del plexo mientérico innervando prácticamente todos los ganglios de dicho plexo miéntérico; esta densidad de inervación se pierde a medida que descendemos en el tracto gastrointestinal (111). En otro estudio (112) además de confirmar esta densa inervación gástrica del plexo mientérico por parte del nervio vago, fue posible identificar a los ramos gástricos anteriores y posteriores del nervio vago como los máximos responsables de la secreción ácida en el estómago de la rata (el fundus gástrico de la rata es la porción no secretora y las glándulas secretoras se localizarían a nivel del cuerpo gástrico de la rata) e identificar los cuerpos neuronales pregangliónicos a nivel de diferentes áreas del núcleo dorsal del vago. Sin embargo, no fue posible identificar fibras vagales desde un punto de vista anatómico que inervaran directamente las células parietales. Posiblemente las conexiones del plexo mientérico con el submucoso realice esta función o se trate simplemente de un problema de metodología. Lo cierto es que la estimulación eléctrica del vago estimula la secreción de ácido y que diferentes niveles de estimulación a nivel del núcleo dorsal del vago producen aumento de la secreción ácida, contracciones del antro o ambos efectos (112). La correlación entre la estimulación del vago y el aumento de la secreción ácida se correlaciona con las observaciones fisiológicas de que el principal neurotransmisor vagal, la acetilcolina, sea

asimismo una de las sustancias estimuladoras más importantes de la secreción ácida a nivel de las glándulas gástricas.

REGENERACION DE LOS NERVIOS PERIFERICOS

Aspectos histológicos de los nervios periféricos

En el sistema nervioso periférico todos los axones están envueltos por el citoplasma de células especializadas denominadas células de Schwann que les proporciona soporte metabólico y estructural. En general, los axones de pequeño diámetro, por ejemplo los del sistema nervioso autónomo, están envueltos únicamente por el citoplasma de las células de Schwann; estas fibras nerviosas se denominan amielínicas. Las fibras de gran diámetro están envueltas por un número variable de capas concéntricas de la membrana plasmática de las células de Schwann que forman la denominada vaina de mielina y se dice que estas fibras están mielinizadas. Dentro del sistema nervioso central, la mielinización es similar a la del sistema nervioso periférico excepto que las vainas de mielina están formadas por células denominadas oligodendrocitos. El ritmo de conducción de los potenciales de acción es proporcional al diámetro del axón y la mielinización incrementa notablemente la velocidad de conducción del axón (113).

En las fibras nerviosas amielínicas una o más de estas se invaginan longitudinalmente en el citoplasma de una célula de Schwann de manera que cada fibra está embebida en una depresión del citoplasma de dicha célula. La membrana plasmática de la célula de Schwann se funde a lo largo de los bordes de la hendidura, de forma que después del cierre la fibra nerviosa se encuentra realmente dentro de un compartimento extracelular que a su vez está dentro de la célula de Schwann. Este punto de fusión de la

membrana celular de la célula de Schwann se denomina mesaxón. Cada célula de Schwann se extiende solo durante un corto trayecto a lo largo del nervio y en el punto donde termina su papel es cedido a otra célula de Schwann con la cual se interdigita estrechamente (113).

En las fibras mielínicas, la mielinización comienza con la invaginación de una sola fibra nerviosa dentro de una célula de Schwann; posteriormente se forma un mesaxón. Cuando comienza la mielinización, el mesaxón se envuelve alrededor del axón con lo cual éste termina rodeado por una capa en espiral de citoplasma de la célula de Schwann; por maduración, las capas internas de la membrana plasmática se funden unas con otras de forma que el axón se encuentra rodeado por varias capas de membranas modificadas que juntas constituyen la vaina de mielina. Entre las células de Schwann quedan cortos trayectos en los que el axón no está recubierto por la vaina de mielina que se conocen como nodos de Ranvier.

El axón es una extensión del citoplasma perinuclear de la neurona y los neurotransmisores son producidos en el soma neuronal y transportados a lo largo del axón por un sistema de neurotúbulos y neurofilamentos localizados a lo largo del trayecto del axón. Las fibras nerviosas se unen unas con otras a través de un soporte de tejido conectivo, el endoneuro, para formar fascículos nerviosos que a su vez se rodean de otro soporte de tejido conjuntivo, el perineuro, y conjuntamente constituir el tronco nervioso rodeado de otra capa de tejido conectivo, el epineuro. En el perineuro se hallan los capilares y en el epineuro se encuentran las arterias y arteriolas así como los vasos linfáticos (113).

Fisiología de la regeneración de los nervios periféricos

Cuando un nervio periférico es aplastado o seccionado, todas las fibras distales a la lesión mielínicas o amielínicas sufren un proceso de degeneración Walleriana que consiste en una degeneración del axón y la mielina con eliminación de los restos celulares por procesos de fagocitosis por macrófagos y las propias células de Schwann. Después de 24 horas de esta degeneración comienza la mitosis de las células de Schwann y transcurridas tres semanas las células de Schwann forman un túbulo endoneural o bandas de Büngner que ejercen una atracción bioquímica para los axones que se regeneran desde el cabo proximal. Precisamente la fibra proximal sufre también un proceso de degeneración similar al de la fibra distal pero de menor extensión y si el cuerpo neuronal sobrevive el insulto inicial se produce un fenómeno de resíntesis proteica y de regeneración axonal (114). El camino que toman estos axones proximales regenerados varía según el grado de lesión inicial. Si el tubo endoneuronal proximal está intacto, los axones regenerados seguirán el curso demarcado por el endoneuro y se integrarán en los túbulos endoneurales formados por las mitosis de las células de Schwann; si el endoneuro proximal ha sido dañado, la regeneración axonal es aberrante y se dirige a túbulos distales incorrectos y a una dirección equivocada en la inervación del órgano diana. Si el perineuro ha sido dañado o interrumpido, los axones regenerados no solo reentran los túbulos incorrectos pero también fascículos nerviosos adyacentes. Cuando el endoneuro y el perineuro han sido lesionados, es común la formación de neuromas que en definitiva son un aumento del tejido conectivo de las capas del mismo que envuelven el tronco nervioso y los axones regenerados viajan junto a una masa desorganizada de

fibroblastos, células de Schwann y restos de eventos hemorrágicos. En este ambiente, los axones proximales regenerados se ramifican libremente en un intento de recanalizarse en algún túbulo que reconstituya su trayecto original; la mayoría de estas ramificaciones terminan de forma ciega en una masa desorganizada que se identifica como una inflamación o neuroma del tronco nervioso original. Cuando la transección nerviosa es total y afecta a todas las capas del nervio periférico, se produce la formación de neuromas, pérdida de neuronas y regeneración axonal erróneamente dirigida con prácticamente nulas posibilidades de reinervación de los trayectos nerviosos fisiológicos presentes antes de la lesión. En estas circunstancias, la regeneración tiene más posibilidades de éxito si los nervios son simplemente aplastados o si la distancia en la sección total entre los cabos proximal y distal es muy corta, menos de 0.5 cms y la lesión concomitante del tejido conectivo circundante es pequeña. La regeneración axonal proximal es un fenómeno reactivo a la lesión pero su organización ordenada en fascículos hacia el cabo distal degenerado depende de las células de Schwann: estas células proliferan, comigran con los axones proximales regenerados y atraen fascículos de axones regenerados y sus células de Schwann asociadas a través del trayecto interrumpido por la sección del nervio. Los macrófagos actuarían en todo este mecanismo aparte de eliminar los restos celulares degenerados mediante la presentación de mitógenos y citoquinas. Naturalmente, el soma neuronal debe estar integro para que se produzca la regeneración del axón dependiente de él (114).

Estudio inmunohistoquímico de la regeneración nerviosa

La célula de Schwann juega un papel fundamental en la regeneración de los nervios periféricos. Prolifera en el cabo distal, crea los túbulos por donde se reconducirán los axones regenerados, prolifera y coemigra con los axones regenerados, atrae los axones regenerados con sus correspondientes células de Schwann a través de las zonas seccionadas y provee un microambiente celular favorable para la extensión axonal. El éxito de la regeneración y correspondiente reinervación del órgano diana depende del grado de lesión inicial del nervio, la distancia entre los cabos proximal y distal y las lesiones asociadas del tejido conjuntivo que si son severas conducirán a una respuesta reactiva del mismo que si es intensa creará una coraza en forma de neuroma de donde pueden surgir axones regenerados pero sin dirección y con pocas posibilidades de reinervación. Los fibroblastos del tejido conjuntivo también proliferan en estos procesos de reconducción nerviosa tratando de reproducir la organización del tejido conjuntivo en el nervio periférico normal y como respuesta al traumatismo o lesión que originó la lesión nerviosa (115).

En el nervio periférico, la zona perinuclear de la célula de Schwann es inmunoreactiva a la proteína S-100 mientras que las células endoneurales y perineurales no lo son. Por tanto, la demostración inmunohistoquímica de la proteína S-100 es la mejor manera de identificar a la célula de Schwann.

La proteína S-100 fue descrita por primera vez como una proteína específica del tejido nervioso por Moore en 1965 y fue denominada así por su solubilidad en una solución al 100% de sulfato de amonio a pH neutro (116). En el sistema nervioso central y en el periférico está presente fundamentalmente en astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y algunas neuronas (117). Asimismo, está distribuida en una gran variedad de especies desde el ser humano hasta los reptiles y en las ratas (118). Bioquímicamente (119) es una mezcla de dos proteínas similares, la proteína S-100a (subunidades alfa y beta) y la proteína S-100b (subunidades beta, beta). La secuencia de aminoácidos de las subunidades alfa y beta están compuestas de 93 y 91 aminoácidos respectivamente. El peso molecular de la proteína S-100a es de 20.907 y de la S-100b de 21.104 (120,121). En cuanto a sus funciones parece ser una proteína relacionada a el atrapamiento de calcio como la calmodulina (119). Su demostración inmunohistoquímica se utiliza para la aplicación diagnóstica en tumores del sistema nervioso central fundamentalmente astrocitomas, glioblastomas, oligodendrogliomas, schwannoma y neurinomas acústicos. Asimismo, el melanoma maligno y otros tipos de nevus pigmentados contienen cantidades variables de proteína S-100 lo cual se utiliza como indicador diagnóstico especialmente para los tipos amelanóticos (122, 123).

La lesión del nervio periférico en la rata causa una proliferación de células de Schwann a nivel de los cabos distales de las fibras nerviosas (124). La fase de síntesis de DNA es más intensa 3 días después de la lesión (125) y alcanza el máximo de 2 a 3 semanas después de la lesión (126). Las células de soporte, incluyendo los fibroblastos del epineuro y el endoneuro también proliferan de forma similar a las células de Schwann (127). La demostración

inmunohistoquímica de la proteína S-100 que identifica a las células de Schwann muestra que son estas las células predominantes durante la fase proliferativa. El número de células de Schwann es alto en los cabos distales de los nervios regenerados pero disminuye en los nervios que no regeneran o cuya regeneración es fallida. Los puentes de unión entre los cabos proximal y distal de los nervios regenerados contienen células de Schwann, S-100 positivas, y fibroblastos S-100 negativos cubriendo estos puentes de unión. La presencia de las células de Schwann se relaciona con la existencia de axones regenerados reconducidos por las primeras hacia el cabo distal en los nervios periféricos que logran parcial o totalmente una regeneración a través de la lesión.

El resultado funcional final de la regeneración depende de la recuperación de la función del órgano inervado por el nervio lesionado que puede ser total o parcial y de cuyo análisis se puede concluir el éxito de dicha regeneración.

DIFERENTES TIPOS DE VAGOTOMIAS

Vagotomía de células oxínticas

Antes de la década de 1940 las operaciones que se empleaban para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa eran la gastroenterostomía y la resección gástrica. Estas intervenciones tenían un alto índice de recurrencia como en el caso de la gastroenterostomía o gran número de efectos secundarios que afectaban la calidad de vida del paciente. Dragstedt y Owens (128) introdujeron la vagotomía troncular añadiendo después la piloroplastia o la gastroenterostomía como procedimiento de drenaje como alternativa a las intervenciones quirúrgicas previas. Sin embargo, aún presentaba efectos postoperatorios no deseados como una alta incidencia de diarrea lo cual llevó a la introducción de la vagotomía selectiva donde solo se seccionaban las ramas del vago que inervaban el estómago; este procedimiento no se tradujo en ventajas en cuanto a las consecuencias postoperatorias de los otros procedimientos y fue abandonado pronto. Fueron Griffith y Harkins (129) los que de forma experimental aplicaron por primera vez el concepto de una denervación selectiva de la masa de células oxínticas dejando intacta la inervación del antro y del resto del tracto gastrointestinal. Holle y Hart (130) en Alemania seguidos por Johnston y Wilkinson (131) en Inglaterra y Amdrup y Jansen (132) en Dinamarca fueron los primeros en aplicar esta técnica de forma clínica para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa y en España Dovale (133) fue de los primeros en introducirla. A partir de ahí esta técnica quirúrgica ha recibido varios nombres como vagotomía supraselectiva, vagotomía de células parietales, vagotomía gástrica proximal y vagotomía de células oxínticas (VCO) que será el termino con el que nos referiremos a ella.

La vagotomía de células oxínticas se realiza mediante la sección de las ramas gástricas de los nervios de Latarjet y sus vasos acompañantes hasta una extensión distal situada habitualmente hasta 7 cms del píloro preservando la integridad de estos dos últimos nervios. Se realiza asimismo la denervación de los 6 a 8 cms distales del esófago y sección del nervio criminalis de Grassi que cursa por detrás del cardias hacia la curvadura mayor del estómago lo cual obliga a una denervación meticulosa del cardias y el fundus gástrico. Las ramas hepática del vago anterior y celiaca del vago posterior son respetadas. Como paso final se puede imbricar la curvadura menor del estómago para disminuir el riesgo de fugas en caso de que se haya producido perforación o necrosis del estómago y disminuir la posibilidad de reinervación gástrica en caso de regeneración del vago. Asimismo, se pueden seccionar las fibras vagales a nivel del punto de anastomosis de los vasos gastroepiploicos derechos e izquierdos a nivel de la curvadura mayor en el estómago proximal. Existen diferentes tipos de tests intraoperatorios que se pueden utilizar para comprobar que la denervación de las células oxínticas ha sido completa como el test de Burge, el de Grassi (134) o el test del rojo Congo (135) y tests postoperatorios como el test de Hollander (136). La figura 10 muestra una VCO completada quirúrgicamente.

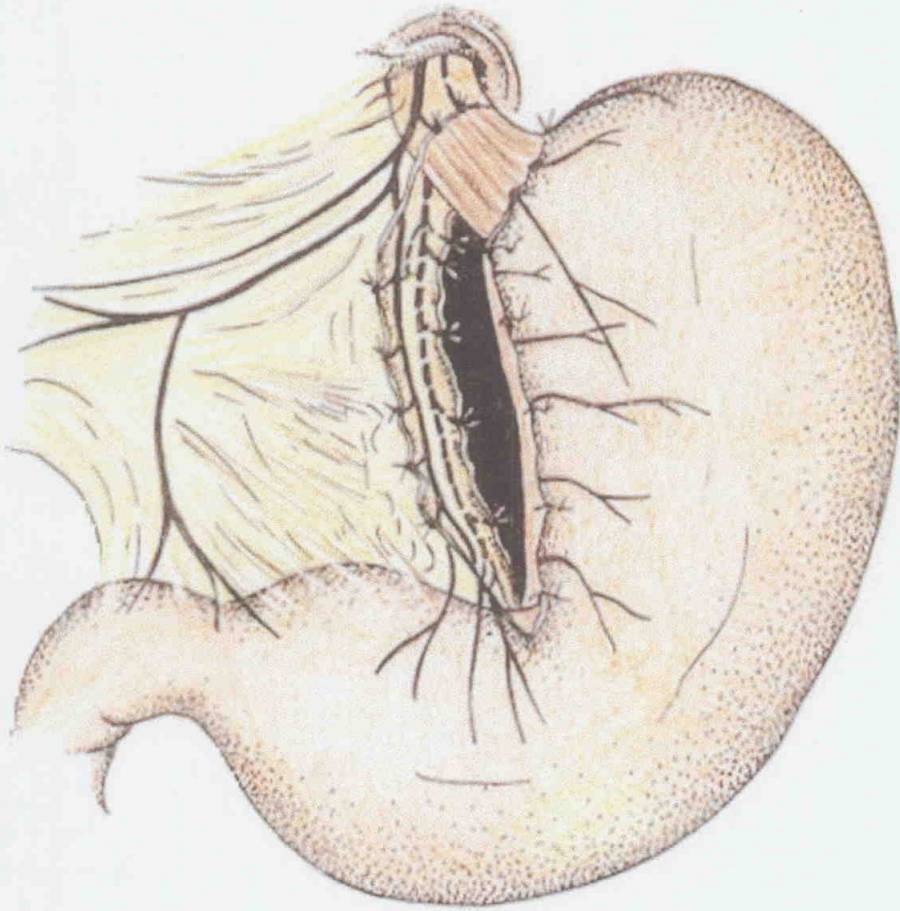


FIGURA 10

Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior

En la década de los 1980 Taylor introduce la técnica de la seromiotomía anterior (ST) de la curvatura mayor del estómago asociando vagotomía troncular posterior para el tratamiento de la úlcera duodenal crónica (137, 138). La ventaja fundamental de esta operación según sus propios argumentos es que se trataba de una intervención más rápida y sencilla de practicar, había menos posibilidades de lesionar los nervios de Latarjet y se evitaba la posible complicación de necrosis isquémica de la curvatura menor gástrica. En esta técnica, tras practicar vagotomía troncular posterior, se realiza seromiotomía del estómago comenzando a una distancia de 6 cms del píloro a una distancia de 1.5 cms de la curvatura menor gástrica; la seromiotomía se extiende hasta la unión esofagogástrica alcanzando la capa de músculo circular del estómago sin llegar a capas musculares más profundas. Tras ello, se procede a cerrar y aproximar la capa seromuscular incidida mediante puntos de catgut. Taylor, en su descripción original, añadía la denervación de la porción distal del esófago en sus 6 a 7 cms distales de forma similar que en la VCO. Con esta técnica, se lograba disminuir la secreción basal ácida y el test de Hollander era positivo en un porcentaje mínimo de pacientes a los 3 meses de la intervención. Taylor argumentaba asimismo que con esta técnica la posibilidad de regeneración vagal era menor que con la VCO. Esta técnica quirúrgica no logró la popularidad de la VCO y no se practicó en grandes grupos de pacientes con lo cual la evaluación de sus resultados en cuanto a morbimortalidad e índice de recurrencia de la úlcera no es posible de realizar. Las críticas a la operación de Taylor se centran en varios aspectos: primero, quedan fibras vagales sin seccionar a nivel de la curvatura menor gástrica puesto que la

seromiotomía se realiza a 1.5 cms de la misma y segundo, se realiza vagotomía troncular posterior y ello puede en si mismo alterar la capacidad contractil del antro gástrico además de producirse la denervación de todo el intestino delgado al seccionarse la inervación de la rama celiaca pudiendo ello contribuir a la aparición de efectos secundarios postoperatorios como la diarrea. Asimismo, existe el riesgo de perforación mucosa al realizar la seromiotomía. La figura 11 muestra los principios quirúrgicos de la técnica de la ST.

Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior

En este contexto de popularidad de los abordajes laparoscópicos y de la mayor simplicidad y menor tiempo operatorio de la técnica de Taylor por vía laparoscópica, de las manos de Gomez-Ferrer (139) surge una modificación de dicha técnica que es la gastrectomía lineal anterior (GTL) más vagotomía troncular posterior. En esta técnica se sustituye la seromiotomía por la realización al mismo nivel y utilizando aparatos de sutura automática tipo GIA de una gastrectomía lineal anterior sobre la cara anterior del estómago a 1.5 cms de la curvatura menor desde la inserción de la pata de ganso del nervio de Latarjet hasta el fundus del estómago. Con este procedimiento, se seccionan las fibras vagales ramas del nervio de Latarjet en todo este trayecto y se consigue una sutura más estanca con menor riesgo de perforación mucosa y con un tiempo operatorio menor. Trabajos posteriores de Morris (140) usando una técnica similar muestran una reducción de la secreción ácida basal y máxima tras esta intervención

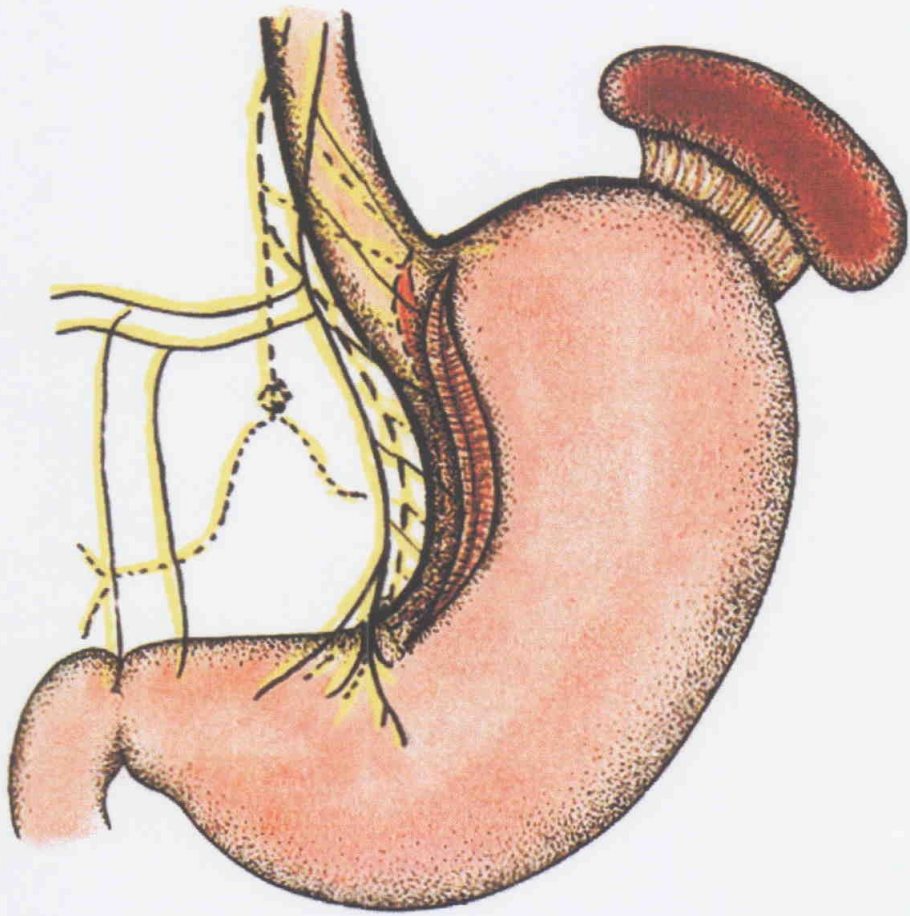


FIGURA 11

con nula mortalidad. La figura 12 muestra los principios fundamentales de este tipo de vagotomía.

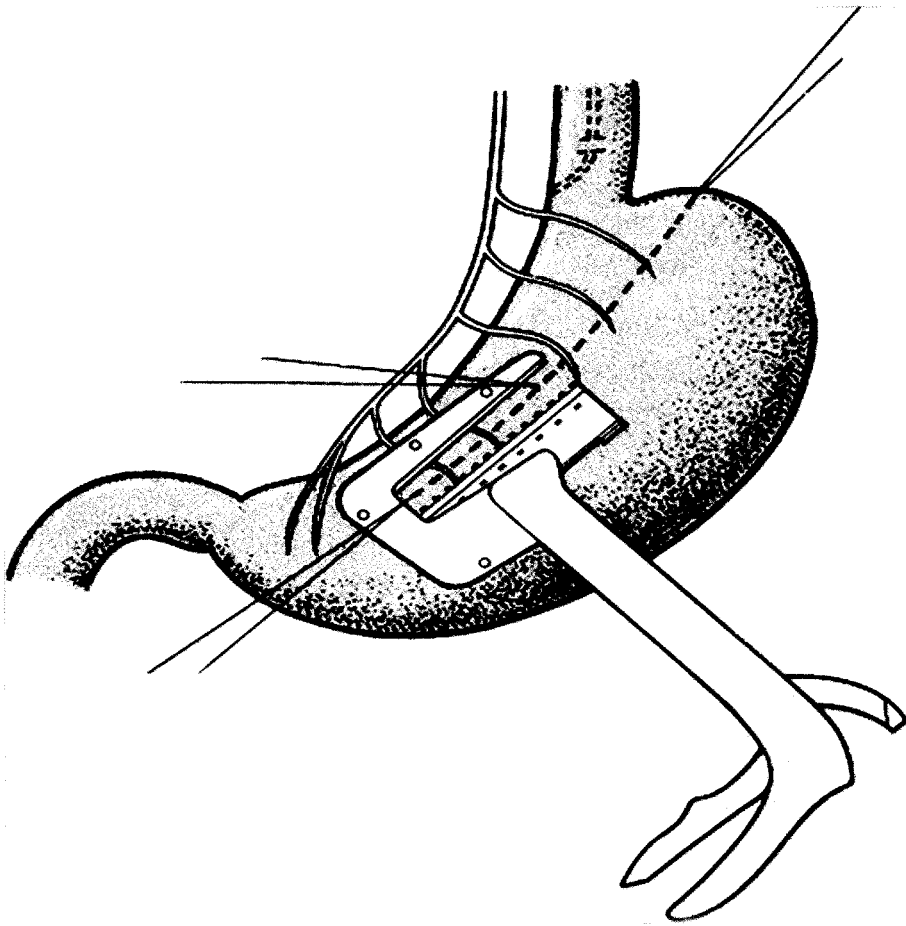


FIGURA 12

MATERIAL Y METODOS

Grupos de ratas. Preparación preoperatoria, anestesia y periodo postoperatorio

El diseño del estudio comprende el formar 4 grupos experimentales de 20 ratas Wistar cada uno con las siguientes características:

- 1.- Las ratas son de la raza Wistar de ambos sexos con un peso similar situado entre los 200 y 250 gramos

- 2.- Ayuno previo a la intervención de 24 horas

- 3.- Anestesia intraperitoneal con Pentobarbital sódico a la dosis de 40mg/kg de peso disuelto en 5 ml de agua bidestilada.

- 4.- Tras la intervención colocación de las ratas en jaulas con alimentación a voluntad y con pienso compuesto por glúcidos (83%), proteínas vegetales (6%), proteínas animales (6%), y vitaminas y minerales (4%).

5.- Colocación de los animales en un entorno con temperatura constante de alrededor de 22 grados

6.- Sacrificio de los animales para proceder al estudio inmunohistoquímico de la pared gástrica a los dos meses de realizada la intervención.

Técnicas de vagotomía

Las ratas fueron distribuidas en 4 grupos experimentales:

Grupo Control

Este grupo consta de 4 ratas que fueron sometidas a laparotomía media utilizando una incisión abdominal media de 6 cms en el abdomen con exposición del estómago, tracción del mismo, manipulación del esófago distal y cierre de la herida de laparotomía con sutura continua de seda del 2/0 en bloque.

Grupo de vagotomía de células oxínticas y vagotomía troncular posterior

Este grupo consta de 12 ratas a las que se somete a laparotomía media utilizando una incisión abdominal media de 6 cms en el abdomen; se expone el estómago el cual se tracciona desde su curvatura mayor para exponer la cara anterior gástrica y la unión esofagogástrica. Dado que la inervación vagal del estómago de la rata es anterior y posterior y no existen comunicaciones entre ambos vagos en ambas caras anterior y posterior gástrica (141), se realiza primero vagotomía troncular posterior; a continuación y utilizando ampliación visual del campo operatorio mediante microscopía a una ampliación de x16, se realiza una cuidadosa disección del vago anterior identificándose sus ramas gástricas que inervan el fundus y el cuerpo gástrico anterior procediendo a su ligadura y sección preservando el nervio anterior de Latarjet. Generalmente, a nivel anterior, existe una rama gástrica del nervio vago dirigida al cuerpo gástrico y de forma inconstante una rama que se origina más proximalmente y se localiza en la zona distal del esófago. Tras realizar la vagotomía de células oxínticas se revisa la hemostasia y se procede al cierre de la herida de laparotomía con sutura continua de seda del 2/0 en bloque. La foto 1 y 2 muestran la identificación del tronco vagal posterior a nivel esofágico y su posterior sección. La foto 3 muestra la sección de la rama principal del nervio anterior de Latarjet que inerva la cara anterior gástrica.

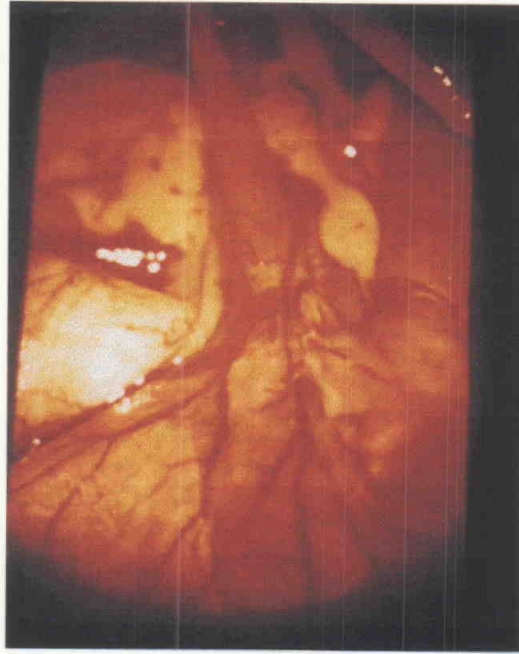
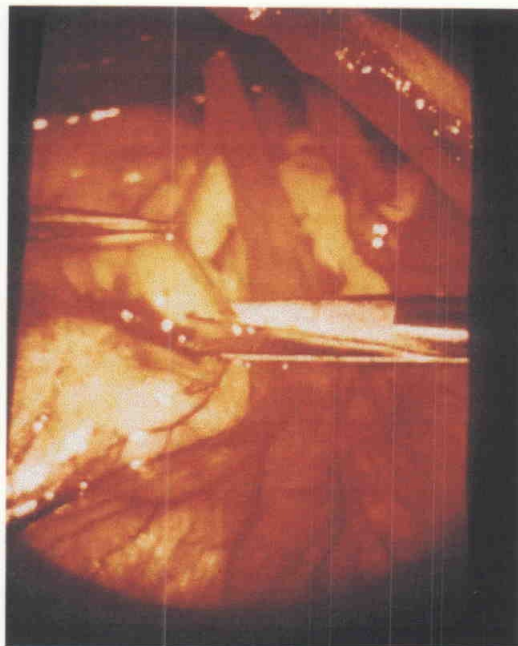


FOTO 1

FOTO 2



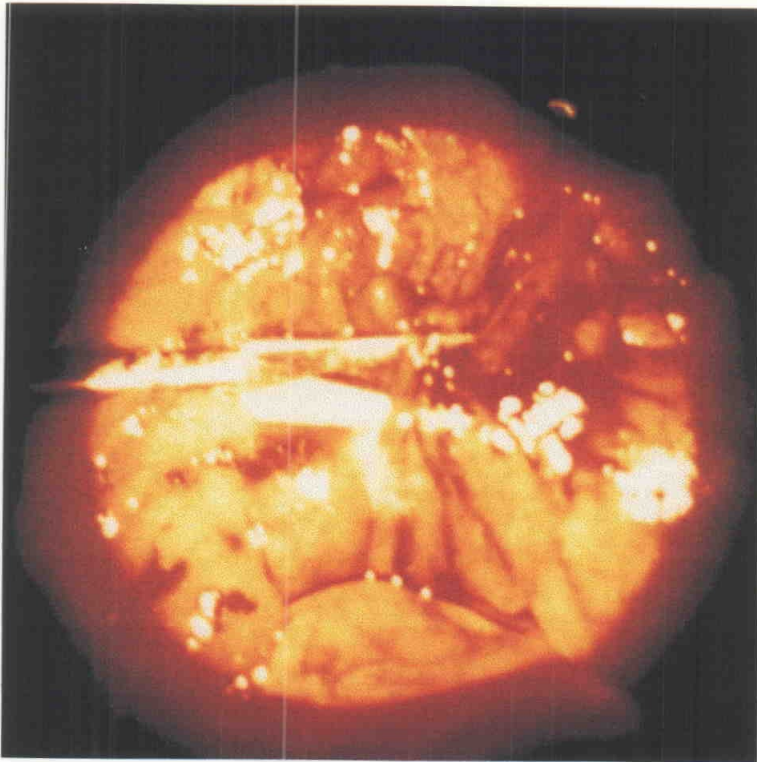


FOTO 3

Grupo de sermiotomía anterior y vagotomía troncular posterior

Este grupo consta de 12 ratas a las que se somete a laparotomía media utilizando una incisión abdominal media de 6 cms en el abdomen se expone el estómago el cual se tracciona desde su curvatura mayor para exponer la cara anterior gástrica y la unión esofagogástrica. Se realiza primero vagotomía troncular posterior tras identificar dicho nervio en su curso por detrás del esófago; a continuación y utilizando ampliación visual del campo operatorio mediante microscopía a una ampliación de x16, se referencian sobre la cara anterior gástrica a 0.5 cms de la curvatura menor la unión del cuerpo y antro gástricos en la parte distal y de la cara anterior del cardias en la proximal. Usando bisturí de punta fina se procede a realizar sermiotomía hasta el plano mucoso sobre la cara anterior gástrica manteniendo la referencia de la curvatura menor realizando hemostasia con ligadura de prolene del 4/0 sobre los puntos sangrantes; una vez finalizada y tras asegurar que no existen perforaciones de la mucosa se procede a la aproximación de las capas seromusculares abiertas mediante sutura continua con prolene del 4/0. Tras realizar la sermiotomía se revisa la hemostasia y se procede al cierre de la herida de laparotomía con sutura continua de seda del 2/0 en bloque. Las fotos 4, 5, 6 y 7 muestran los diferentes pasos en la realización de la técnica en la rata desde la sección de la capa seromuscular, la exposición de la mucosa y el cierre final mediante suturas discontinuas.



FOTO 4

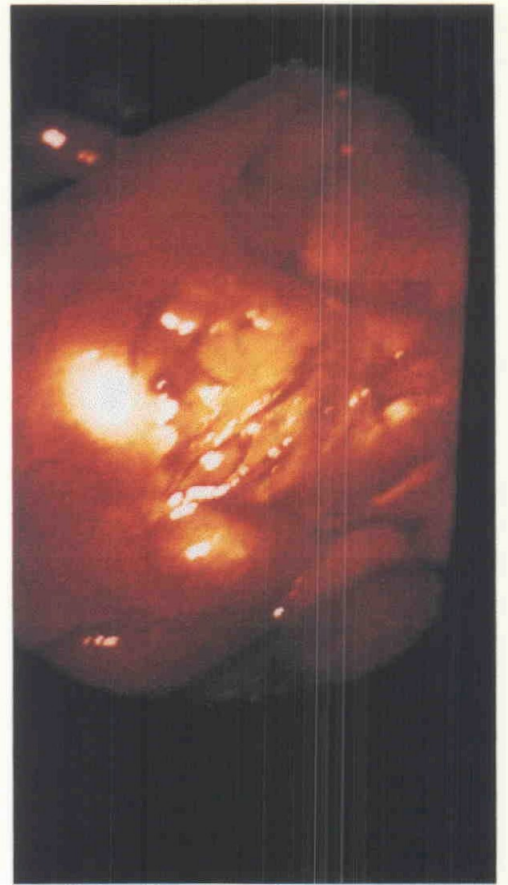
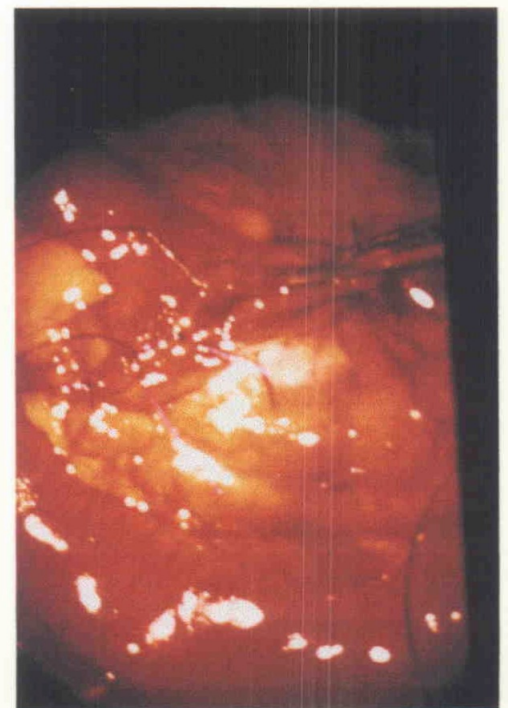


FOTO 5

FOTO 6



FOTO 7



Grupo de gastrectomía lineal anterior y vagotomía troncular posterior

Este grupo consta de 12 ratas a las que se somete a laparotomía media utilizando una incisión abdominal media de 6 cms en el abdomen tras la cual se expone el estómago el cual se tracciona desde su curvatura mayor para exponer la cara anterior gástrica y la unión esofagogástrica. Se realiza primero vagotomía troncular posterior tras identificar dicho nervio en su curso por detrás del esófago; a continuación y utilizando ampliación visual del campo operatorio mediante microscopía a una ampliación de x16, se referencian sobre la cara anterior gástrica a 0.5 cms de la curvatura menor la unión del cuerpo y antro gástricos en la parte distal y de la cara anterior del cardias en la proximal. Traccionando de ambas referencias, se logra un remanente gástrico que sigue el trayecto de la curvatura menor debajo del cual se clampa un Kocher recto; la parte de estómago sobre dicho clampaje se secciona con bisturí y por debajo del mismo se insertan puntos sueltos de prolene del 4/0. Se desclampa el Kocher quedando el estómago abierto en la zona de gastrectomía y se procede a anudar los puntos ya insertados para el cierre de la misma. En caso de pequeñas hemorragias o zonas no perfectamente estancas se añaden puntos sueltos adicionales sobre las mismas. Se comprueba la estanqueidad de la sutura insuflando aire por medio de una sonda nasogástrica. Tras realizar la gastrectomía se revisa la hemostasia y se procede al cierre de la herida de laparotomía con sutura continua de seda del 2/0 en bloque. Las fotos 8, 9, 10 y 11 muestran la técnica descrita comenzando con el aislamiento de la zona gástrica a seccionar, su posterior exéresis y el cierre con suturas discontinuas.

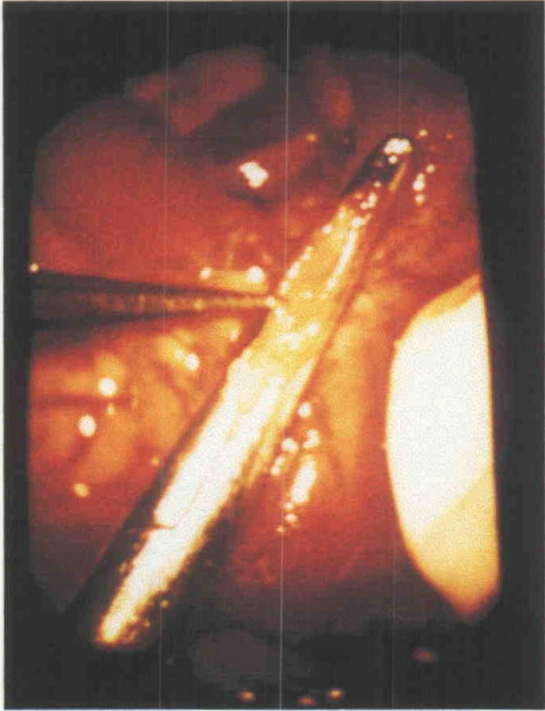


FOTO 8

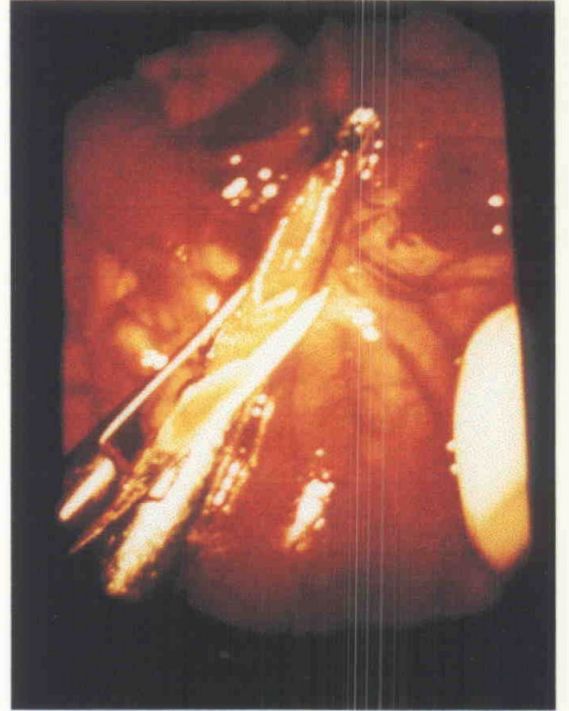


FOTO 9

FOTO 10

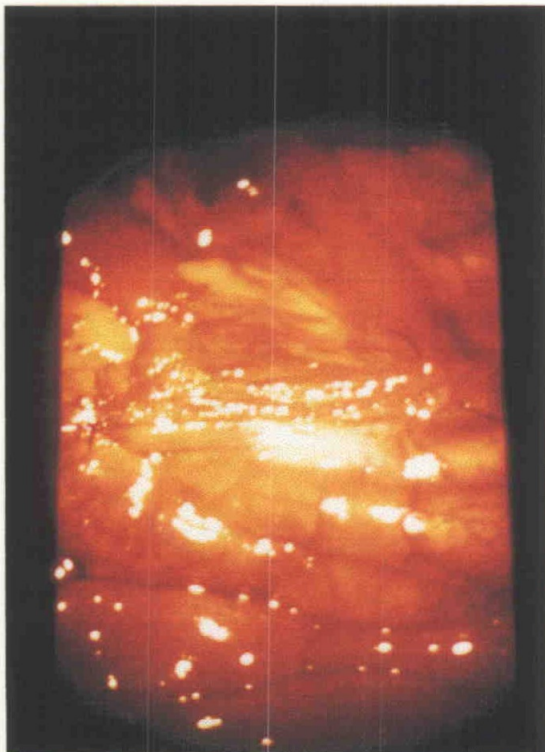


FOTO 11



Sacrificio

Tras las intervenciones quirúrgicas las ratas son introducidas en jaulas y mantenidas en las mismas de la forma ya descrita a temperatura de 22°C con acceso libre a agua y alimento compuesto por pienso. Todas las ratas fueron de nuevo anestesiadas al transcurrir 100 días mediante una inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico momento en el que tras laparotomía media se extirpa el estómago en bloque incluyendo el esófago distal y duodeno introduciendo las piezas en formol. Tras la gastrectomía total las ratas son sacrificadas con una sobredosis de pentobarbital aplicada directamente en peritoneo. Tras la fijación en formol, se procede a la disección del estómago entrando por la apertura esofágica y siguiendo la curvatura mayor y menor hasta obtener las caras anterior y posterior del estómago; la cara posterior es desechada y sobre la cara anterior se obtiene un corte transversal a nivel de la misma en la zona del cuerpo gástrico identificando la zona proximal y distal sobre la que se han realizado las distintas intervenciones quirúrgicas. Estos cortes así obtenidos se incluyen en parafina. Posteriormente, utilizando los bloques de parafina se obtienen cortes seriados transversales en la misma dirección que el corte inicial utilizando el microtomo y se montan en portas sobre los que se realizan tinción de hematoxilina-eosina e identificación de proteína S 100 mediante inmunohistoquímica.

Mediciones pre y postoperatorias. Mediciones antes del sacrificio

Todas las ratas fueron sometidas antes de la intervención quirúrgica y después de ser anestesiadas a la medición del pH intragástrico mediante la obtención de una muestra de contenido gástrico utilizando una sonda nasogástrica succionando dicho contenido y midiendo el pH utilizando un pHmetro eléctrico (marca Meteor). Tras la intervención quirúrgica y antes de despertar se volvía a obtener otra muestra de contenido intragástrico utilizando el mismo sistema y se volvía a medir el pH con el mismo sistema de medición. El día del sacrificio y antes de la gastrectomía, tras ser anestesiadas, se volvía a repetir el proceso. Al final quedaron tres mediciones de pH intragástrico:

1. pH preoperatorio
2. pH postoperatorio tras los diferentes tipos de vagotomía
3. pH a los 100 días después de la intervención y antes de la gastrectomía y el sacrificio

Hematoxilina-eosina

Todas las muestras fueron sometidas a tinción con hematoxilina-eosina identificándose los cambios histológicos resultado de las diferentes técnicas quirúrgicas así como las zonas proximal y distal de la cara anterior gástrica con

respecto a la intervención entendiendo por zona proximal la zona superior de llegada de las ramas vagales y por zona distal la inferior o zona denervada tras la vagotomía quedando entre ellas la zona intervenida con las diferentes técnicas con sus correspondientes cambios histológicos

Inmunohistoquímica

Los portas con la sección en parafina son desparafinados introduciéndolos en Xilol durante 30 minutos y posteriormente en alcoholes de graduación descendente hasta llegar a la hidratación de la muestra en agua destilada. Acto seguido se procede a la inhibición de la peroxidasa endógena introduciendo los portas en peróxido de hidrógeno durante 30 minutos tras lo cual se lavan con agua destilada. Para bloquear la tinción inespecífica del colágeno se cubren los portas con suero normal de cerdo y TBS (tampón TRIS 0,05 M pH 7.6 más cloruro de sodio al 9%) durante 15 minutos y posteriormente se lavan con TBS. Los portas se secan uno a uno dejando la parte que contiene la sección húmeda lo cual se logra introduciendo los portas en cajas de Petri con papel de filtro húmedo. El anticuerpo primario de vaca anti-S 100 se prepara a una dilución de 1/800 en TBS y se añade a cada una de las muestras dejándolo incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos. Posteriormente, se lavan los portas con TBS y se elimina el anticuerpo anti-S 100 sobrante por arrastre. A continuación se añade tras secado de los portas excepto en la parte que contiene la muestra el anticuerpo secundario que se va a unir al anticuerpo anti-S 100 usando anticuerpos biotinilados anti-IgG de conejo que se incuban con las muestras durante 15 minutos y son después eliminados por arrastre con TBS. De forma secuencial se añaden sobre las muestras Streptavidina durante 15 minutos, la cual se va a unir a la biotina, se

lava con TBS y se añade Peroxidasa durante 15 minutos la cual se va a unir a la Streptavidina. El lavado subsiguiente se hace con tampón TRIS 0,05 M pH 7.6 y se procede al revelado o demostración de la actividad peroxidasa. Esto se logra preparando el revelador diaminobenzidina en peróxido de hidrógeno que se añade a las muestras lavadas en TRIS. El peróxido de hidrógeno es hidrolizado por la peroxidasa en agua más un radical libre de oxígeno; este último reacciona con la diaminobenzidina formando un precipitado marrón insoluble que es el que luego se observa al microscopio óptico y de forma indirecta muestra la actividad S 100 de las muestras originales. Se finaliza el proceso sometiendo todas las muestras a tinción con eosina y se cubren los portas con laminas de vidrio.

Criterios para la evaluación de la regeneración vagal en el estómago de la rata

La evaluación de la regeneración vagal en el estómago de la rata se realiza siguiendo una serie de pasos que se describen a continuación:

1.

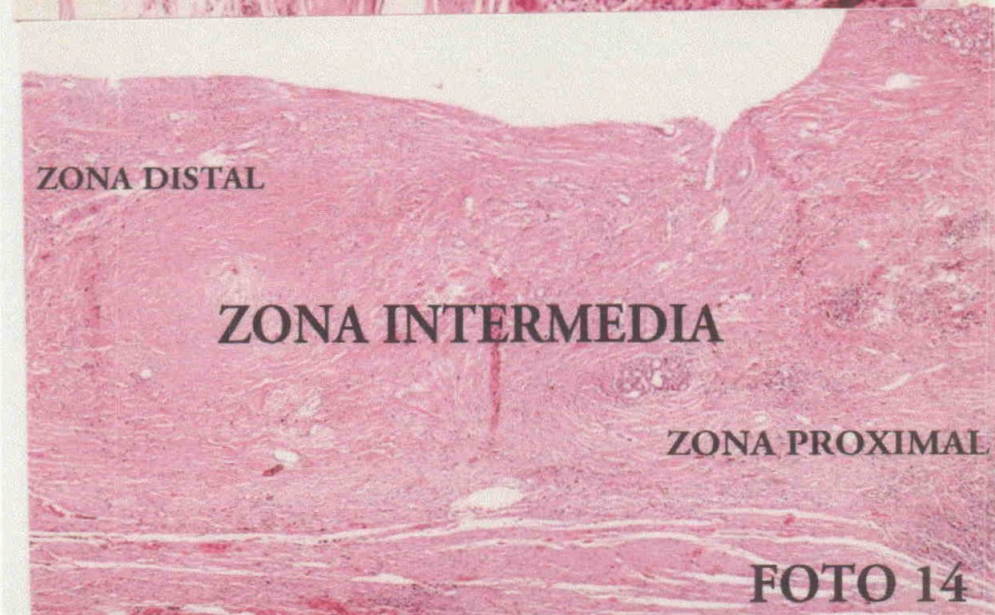
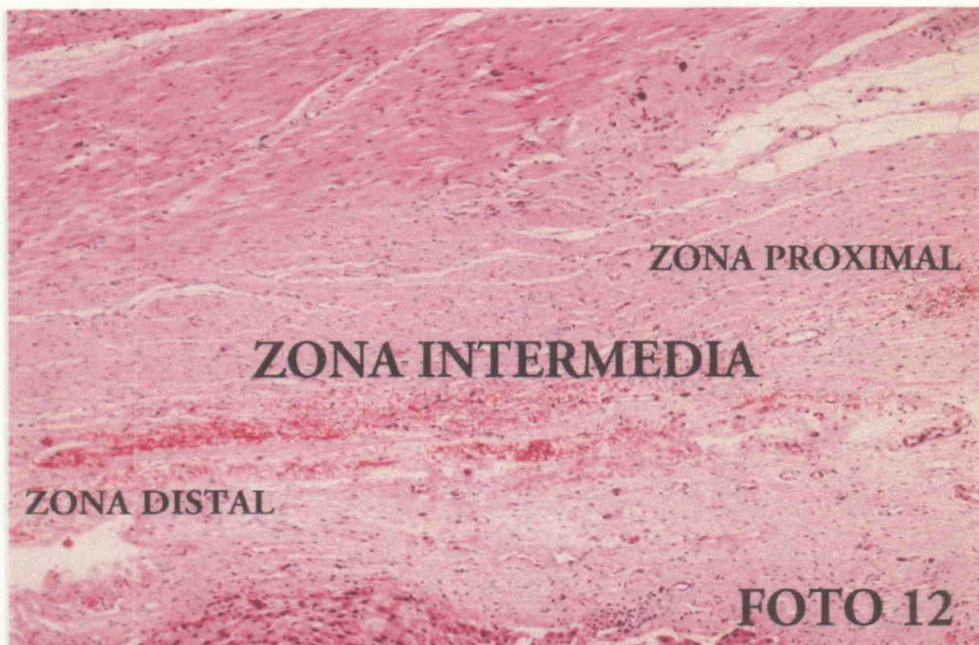
Estudio de las muestras del grupo control tanto las teñidas en hematoxilina-eosina como las marcadas para proteína S 100 con el fin de analizar la distribución normal de la inervación del cuerpo gástrico de la rata.

2.

Identificación de la zona intervenida quirúrgicamente del estómago de la rata bajo microscopía óptica y utilizando las muestras teñidas en hematoxilina-eosina. Esta zona se presenta como un área desestructurada, con alteraciones morfológicas de la mucosa del cuerpo gástrico y desorganización de las fibras musculares así como fibrosis y proliferación de fibras de colágeno. Se identifican la zona proximal de entrada del nervio vago y sus ramas y la zona distal denervada entre las cuales queda la zona sobre la que se ha actuado quirúrgicamente. Las fotos 12, 13 y 14 muestran respectivamente una sección del estómago de una rata sometida a las técnicas VCO, ST y GTL con las zonas proximal, intermedia y distal teñidas con hematoxilina-eosina.

3.

Análisis de las zonas proximal y distal situadas entre la zona quirúrgica en busca de neuromas de amputación nerviosa y axones regenerados en la zona proximal y en la zona distal axones degenerados o restos de fibras nerviosas con el fin de verificar que efectivamente durante la cirugía se produjo la sección nerviosa o su englobamiento en el material de sutura bajo microscopía óptica y utilizando las muestras con la proteína S 100 marcada, la cual se observa como un precipitado de color marrón en un fondo teñido con eosina. La foto 15 muestra la zona proximal marcada con proteína S-100 en una sección del estómago de una rata sometida a la técnica de la GTL donde se observan abundantes neuromas de amputación teñidos mediante inmunohistoquímica que se aprecian como un precipitado color marrón y que corresponden a las ramas del vago seccionadas.



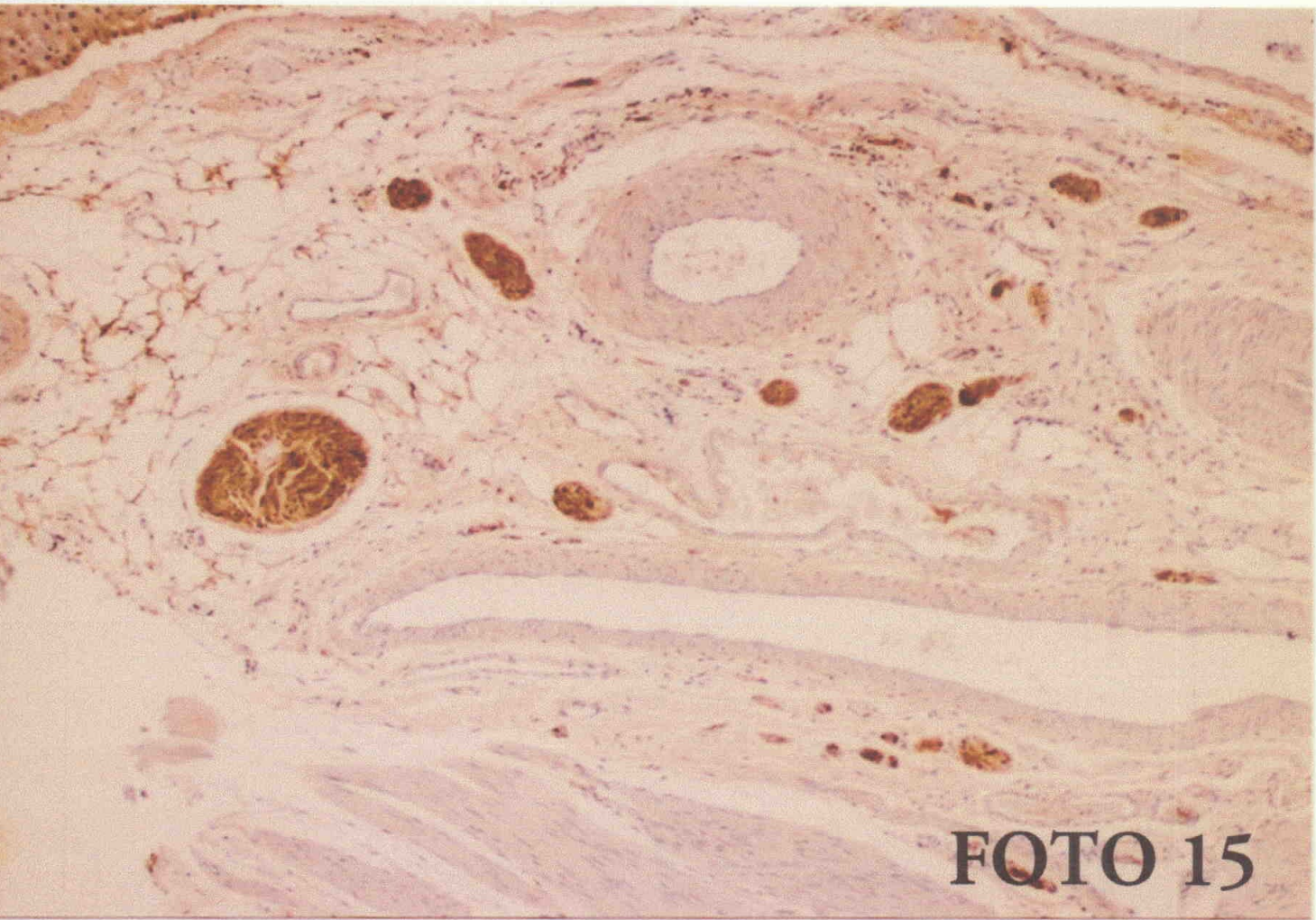


FOTO 15

4.

Búsqueda de signos de presencia de filetes nerviosos en la zona intermedia localizada entre las zonas proximal y distal que teóricamente debe estar desprovista de los mismos y presentar sólo los signos patológicos propios de la intervención quirúrgica; bajo microscopía óptica se analiza la zona sobre la que se actuó quirúrgicamente con la proteína S 100 marcada correlacionándola con las muestras analizadas en hematoxilina-eosina.

5.

Correlación en las muestras marcadas para la proteína S 100 de las zonas proximal y distal a través de la zona intervenida en búsqueda de filetes nerviosos que originándose en la zona proximal atraviesen la zona quirúrgica y lleguen a la zona distal en el proceso de la regeneración y reinervación del nervio vago bajo microscopía óptica. Las fotos 16 y 17 muestra una zona intermedia marcada con proteína S-100 donde se observan fibras nerviosas en forma de precipitado color marrón oscuro de regeneración en una sección de estómago de una rata sometida a la técnica VCO.

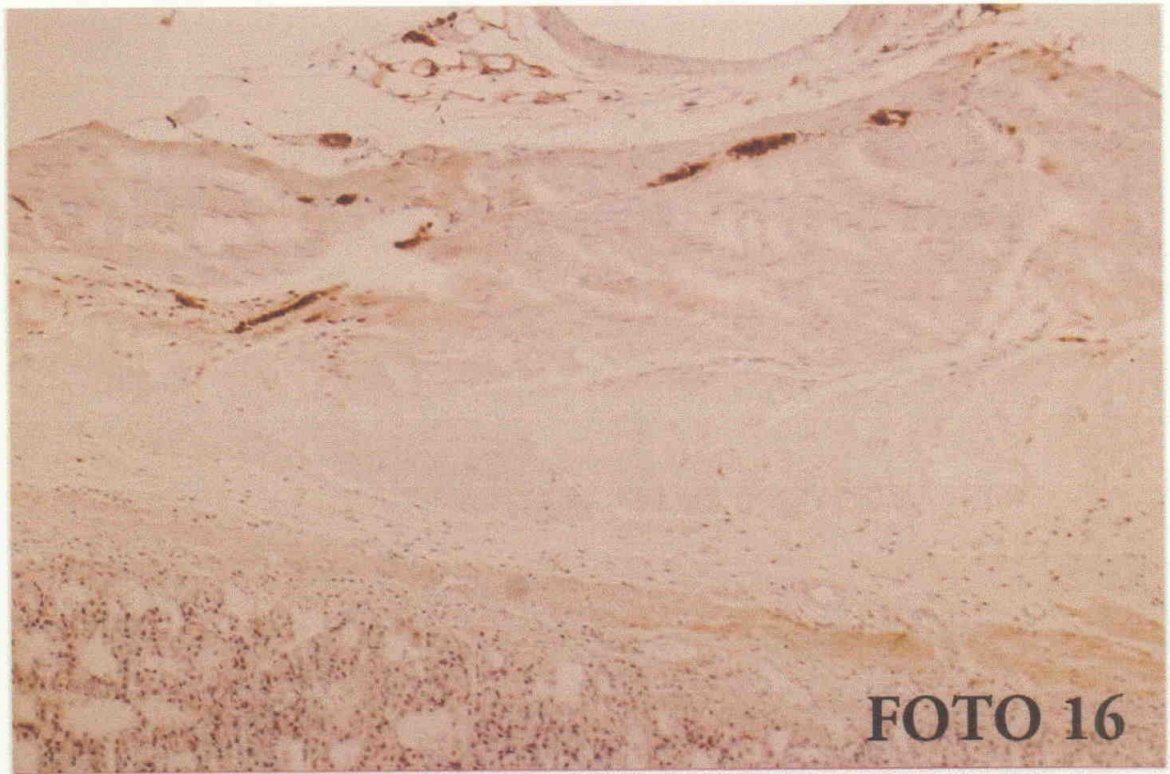


FOTO 16

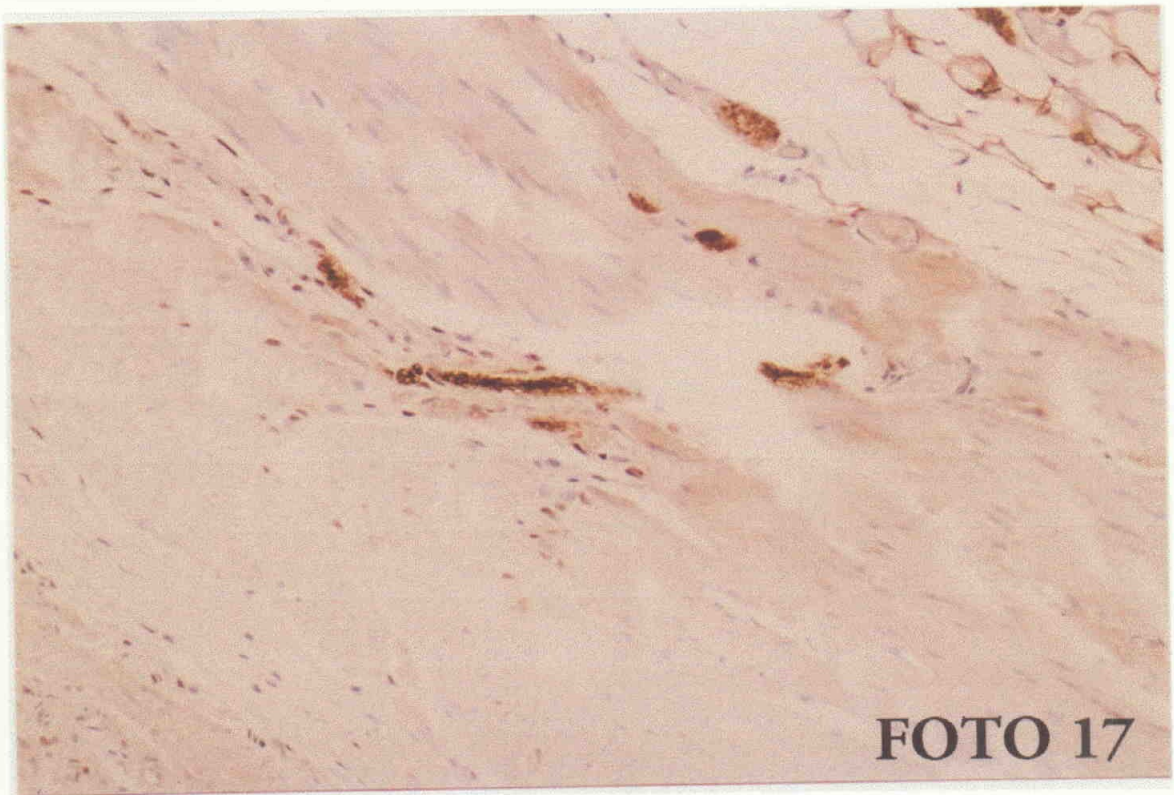


FOTO 17

Análisis estadístico

Los valores de pH en los diferentes momentos en que fueron medidos son analizados estadísticamente utilizando la t de Student para datos pareados mediante el programa informático Statview considerando la existencia de significación estadística para valores de p menores de 0.05. Las correlaciones estadísticas de la medida de pH se realizaron entre los siguientes grupos:

1.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio en el grupo VCO.

2.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio en el grupo ST.

3.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio en el grupo GTL.

4.

Mediciones de pH preoperatorio entre los grupos VCO, ST y GTL.

5.

Mediciones de pH postoperatorio entre los grupos VCO, ST y GTL.

6.

Mediciones de pH en el momento del sacrificio entre los grupos VCO, ST y GTL.

7.

Mediciones de pH preoperatorio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal.

8.

Mediciones de pH preoperatorio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

9.

Mediciones de pH preoperatorio entre las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

10.

Mediciones de pH postoperatorio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal.

11.

Mediciones de pH postoperatorio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

12.

Mediciones de pH postoperatorio entre las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

13.

Mediciones de pH en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal.

14.

Mediciones de pH en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

15.

Mediciones de pH en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

16.

Mediciones de pH preoperatorio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal.

17.

Mediciones de pH postoperatorio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal.

18.

Mediciones de pH en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal.

19.

Mediciones de pH preoperatorio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

20.

Mediciones de pH postoperatorio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

21.

Mediciones de pH en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

22.

Mediciones de pH preoperatorio entre las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

23.

Mediciones de pH postoperatorio entre las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

24.

Mediciones de pH en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

25.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal.

26.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal.

27.

Mediciones de pH postoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

28.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

30.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal.

31.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal.

32.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal.

33.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo VCO que no mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

34.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal.

35.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo ST que mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

36.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que mostraron regeneración vagal.

37.

Mediciones de pH preoperatorio, postoperatorio y en el momento del sacrificio entre las ratas del grupo ST que no mostraron regeneración vagal y las ratas del grupo GTL que no mostraron regeneración vagal.

RESULTADOS

MORTALIDAD INMEDIATA Y TARDIA. COMPLICACIONES

Se intervinieron un total de 93 ratas Wistar macho en las cuales se practicaron 36 vagotomías de células oxínticas más vagotomía troncular posterior (VCO), 30 seromiectomías anteriores más vagotomía troncular posterior (ST), 18 gastrectomías lineales anteriores más vagotomía troncular posterior (GTL) y 8 controles con apertura, tracción gástrica y cierre de laparotomía (C).

Grupo VCO-----36
Grupo ST-----30
Grupo GTL-----18
Grupo C-----8

Un total de 20 ratas murieron intraoperatoriamente (mortalidad intraoperatoria del 21.5%) siendo las causas de dichas muertes la perforación esofágica durante la práctica de vagotomía troncular posterior en 12 casos (60%), lesión de la aorta durante la disección del esófago en 4 casos (20%), perforación esofágica al introducir la sonda nasogástrica en 2 casos (10%) y reacción adversa a la anestesia intraperitoneal en los restantes 2 casos (10%). Por grupos, la mortalidad intraoperatoria afectó a:

Grupo VCO-----6 (16.6%)
Grupo ST-----12 (40%)
Grupo GTL-----2 (11.1%)
Grupo C-----0 (0%)

Tras esta mortalidad intraoperatoria los grupos quedaron establecidos en:

Grupo VCO-----	30
Grupo ST-----	18
Grupo GTL-----	16
Grupo C-----	8

La complicación intraoperatoria no mortal más frecuente registrada ocurrió de forma exclusiva en el grupo ST donde se produjeron 6 perforaciones gástricas aisladas durante la práctica de la seromiotomía que se solucionaron con sutura simple de la misma.

En el periodo de seguimiento de 100 días antes del sacrificio murieron 22 ratas, 12 en el grupo VCO, 4 en el grupo ST, 2 en el grupo GTL y 4 en el grupo C con lo cual en el transcurso de los 100 días los grupos quedaron conformados por:

Grupo VCO-----	18 ratas
Grupo ST-----	14 ratas
Grupo GTL-----	14 ratas
Grupo C-----	4 ratas

Las causas de estas muertes tardías no fueron analizadas y no se realizó autopsia de las ratas fallecidas.

Para el análisis final se establecieron tres grupos de 12 ratas cada uno en las diferentes técnicas basándonos en los resultados del pH postoperatorio tras la realización de la técnica quirúrgica como indicativo de haber realizado una vagotomía adecuada. El análisis se realizó por tanto en los siguientes grupos y ratas:

Grupo VCO-----12

Grupo ST-----12

Grupo GTL-----12

Grupo C-----4

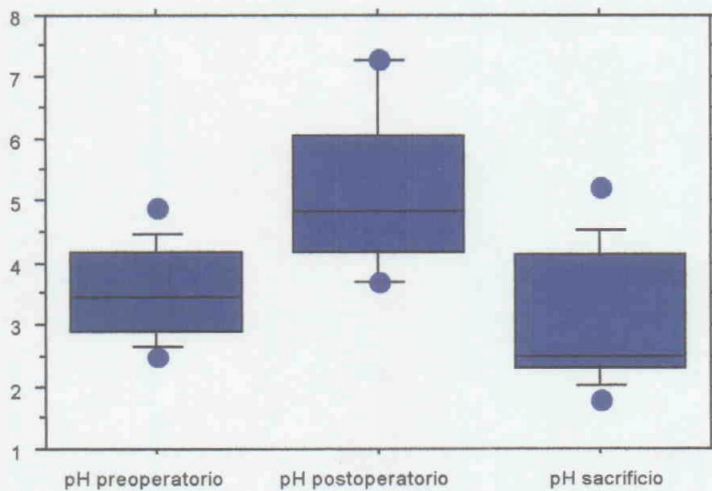
VAGOTOMIA DE CELULAS OXINTICAS MAS VAGOTOMIA TRONCULAR POSTERIOR

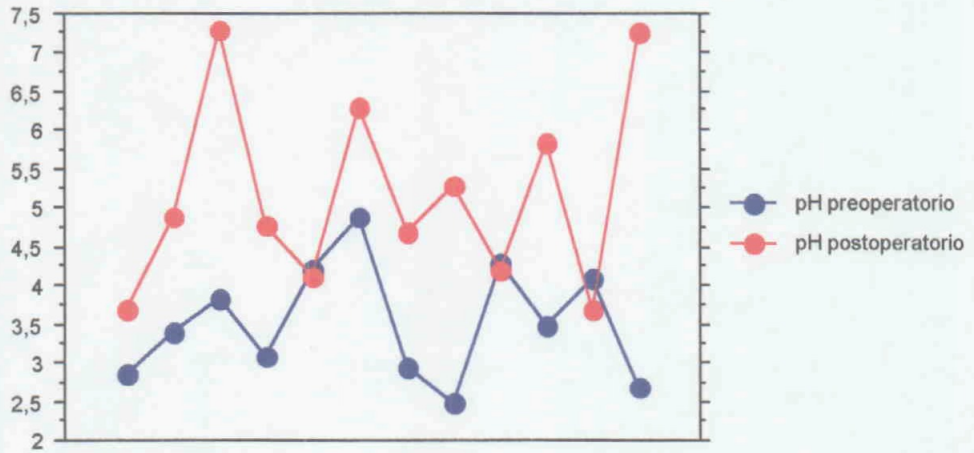
ANALISIS ESTADISTICO

RATA	pH preoperatorio	pH postoperatorio	pH sacrificio
1	2,85	3,68	2,55
2	3,41	4,88	4,20
3	3,84	7,30	5,23
4	3,08	4,78	2,43
5	4,22	4,12	2,31
6	4,90	6,29	4,10
7	2,95	4,70	2,10
8	2,50	5,30	4,24
9	4,30	4,20	3,00
10	3,50	5,85	2,31
11	4,10	3,70	2,30
12	2,68	7,27	1,80

Análisis Descriptivo

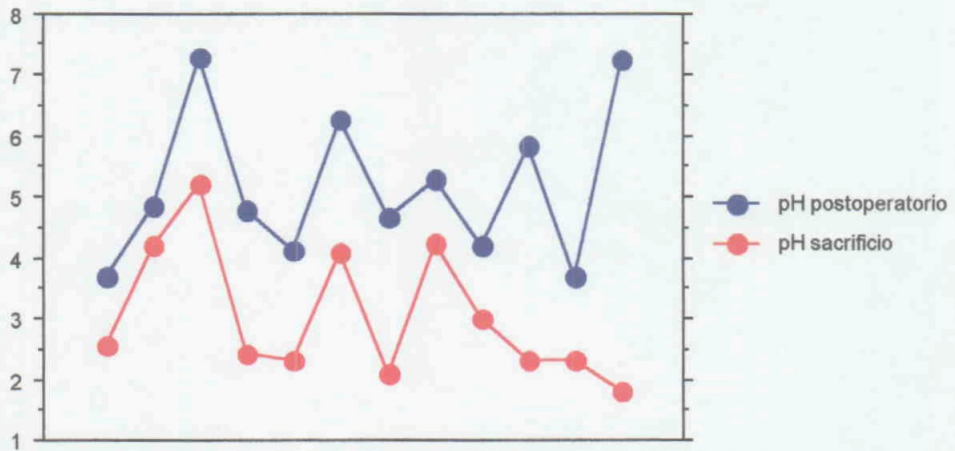
	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio	3,527	,749	,216	12	2,500	4,900
pH postoperatorio	5,173	1,264	,365	12	3,680	7,300
pH sacrificio	3,047	1,102	,318	12	1,800	5,230





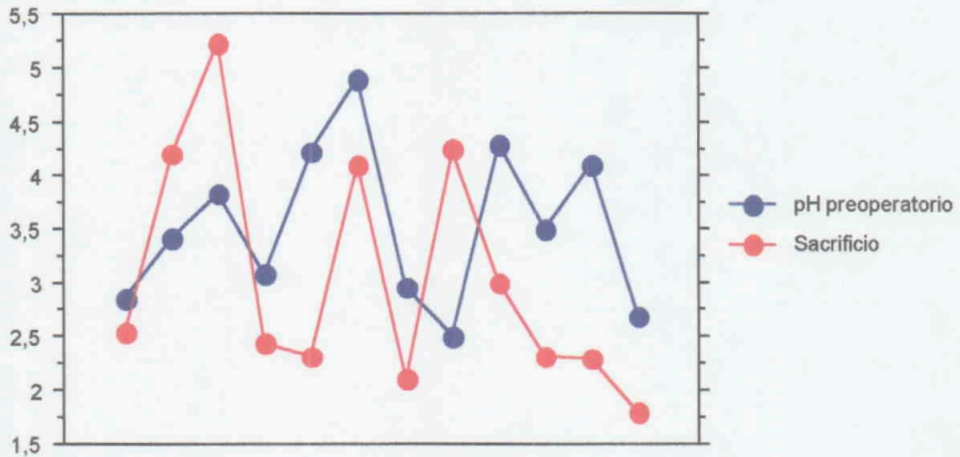
t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH postop	-1,645	11	-3,792	,0030



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop, pH sacrificio	2,125	11	5,577	,0002



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH sacrificio	,480	11	1,402	,1884

La media de pH postoperatorio es mayor que la media del pH preoperatorio y el análisis estadístico para datos pareados muestra un valor de la $p=0.003$ que es menor que el nivel de significación establecido en 0.05 ; por tanto, estas diferencias son estadísticamente significativas y hay diferencias en los dos grupos comparados.

El análisis estadístico muestra una media de pH intragástrico antes del sacrificio menor que la media de pH preoperatorio aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa aplicando el test de la t de Student para datos pareados con una $p=0.188$ manteniendo el nivel de significación en una $p<0.05$. La media de pH postoperatorio es mayor que el pH antes del sacrificio de forma estadísticamente significativa con una $p=0.0002$.

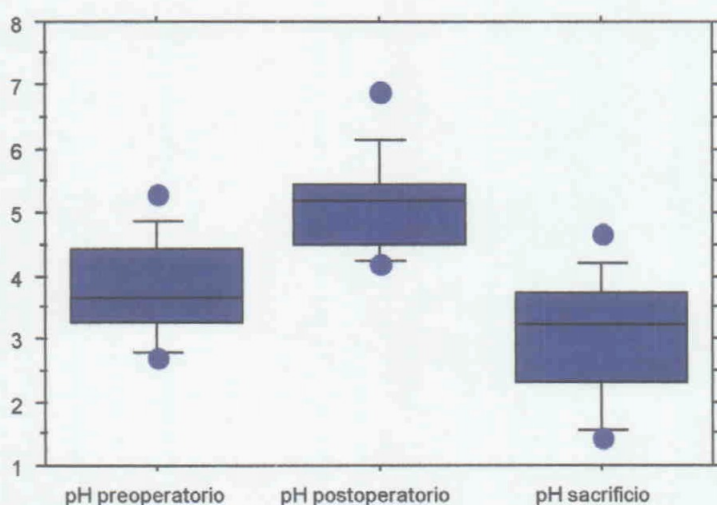
SEROMIOTOMIA ANTERIOR GASTRICA MAS VAGOTOMIA TRONCULAR POSTERIOR

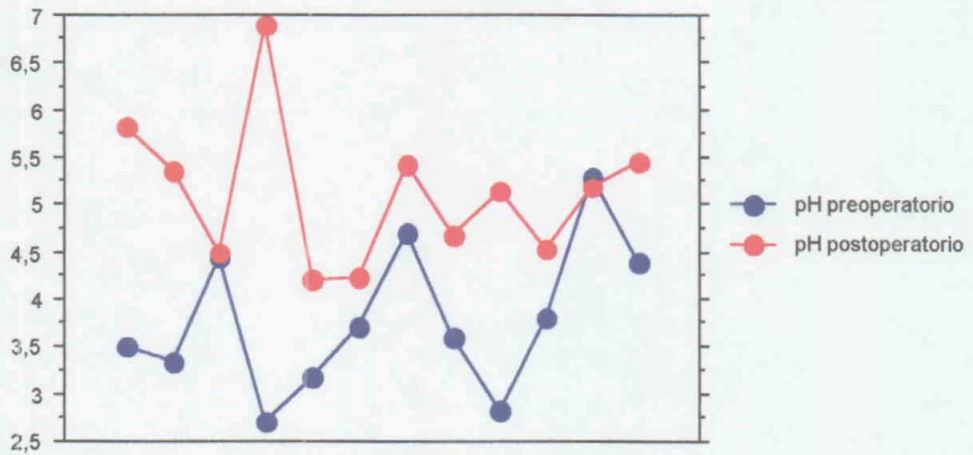
ANALISIS ESTADISTICO

RATA	pH preoperatorio	pH postoperatorio	pH sacrificio
1	3,50	5,83	4,00
2	3,35	5,35	3,80
3	4,45	4,49	2,56
4	2,70	6,90	3,65
5	3,19	4,22	4,68
6	3,72	4,24	3,30
7	4,70	5,43	1,45
8	3,61	4,67	1,60
9	2,82	5,15	2,10
10	3,82	4,54	2,86
11	5,30	5,20	3,16
12	4,40	5,45	3,64

Análisis Descriptivo

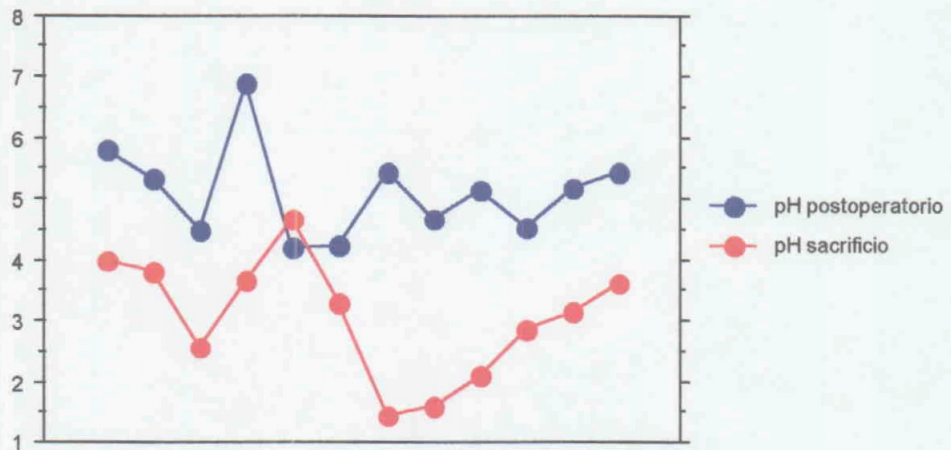
	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio	3,797	,782	,226	12	2,700	5,300
pH postoperatorio	5,123	,766	,221	12	4,220	6,900
ph sacrificio	3,067	,988	,285	12	1,450	4,680





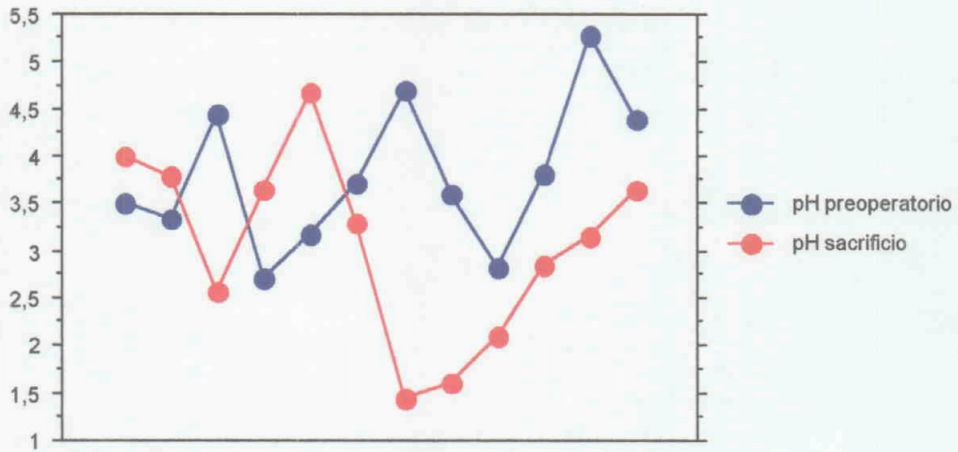
t-test(pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH postop ...	-1,326	11	-3,805	,0029



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop, pH sacrificio ...	2,056	11	6,049	<,0001



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, ph sacrificio	,730	11	1,783	,1022

La media de pH postoperatorio es mayor que la media del pH preoperatorio y el análisis estadístico para datos pareados muestra un valor de la $p=0.029$ que es menor que el nivel de significación establecido en 0.05; por tanto, estas diferencias son estadísticamente significativas y hay diferencias en los dos grupos comparados.

El análisis estadístico muestra una media de pH intragástrico antes del sacrificio menor que la media de pH preoperatorio aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa aplicando el test de la t de Student para datos pareados con una $p=0.102$ manteniendo el nivel de significación en una $p<0.05$. La media de pH postoperatorio es mayor que el pH antes del sacrificio de forma estadísticamente significativa con una $p<0.0001$.

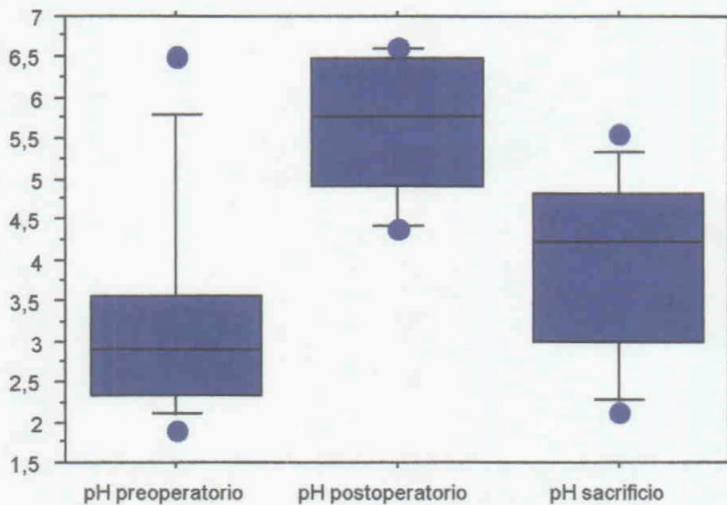
GASTRECTOMIA LINEAL ANTERIOR MAS VAGOTOMIA TRONCULAR POSTERIOR

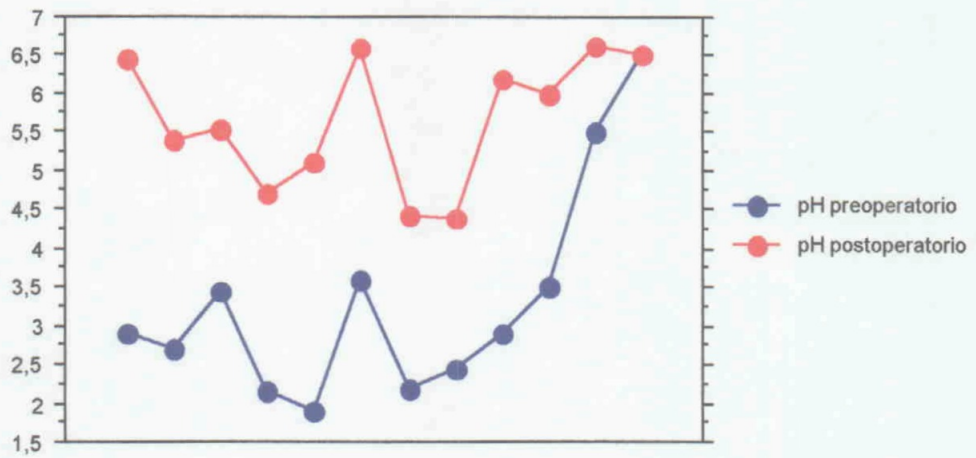
ANALISIS ESTADISITICO

RATA	pH preoperatorio	pH postoperatorio	pH sacrificio
1	2,90	6,45	4,38
2	2,70	5,41	4,64
3	3,45	5,55	5,00
4	2,17	4,70	4,46
5	1,90	5,10	4,05
6	3,60	6,60	2,45
7	2,20	4,43	2,32
8	2,45	4,40	3,66
9	2,90	6,20	5,56
10	3,50	6,00	2,12
11	5,50	6,62	5,25
12	6,51	6,50	3,53

Análisis Descriptivo

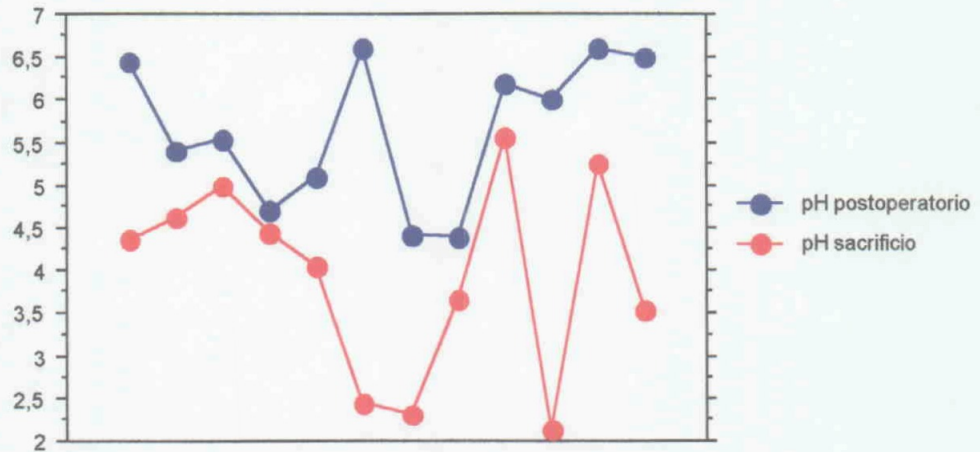
	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio	3,315	1,386	,400	12	1,900	6,510
pH postoperatorio	5,663	,850	,245	12	4,400	6,620
pH sacrificio	3,952	1,161	,335	12	2,120	5,560





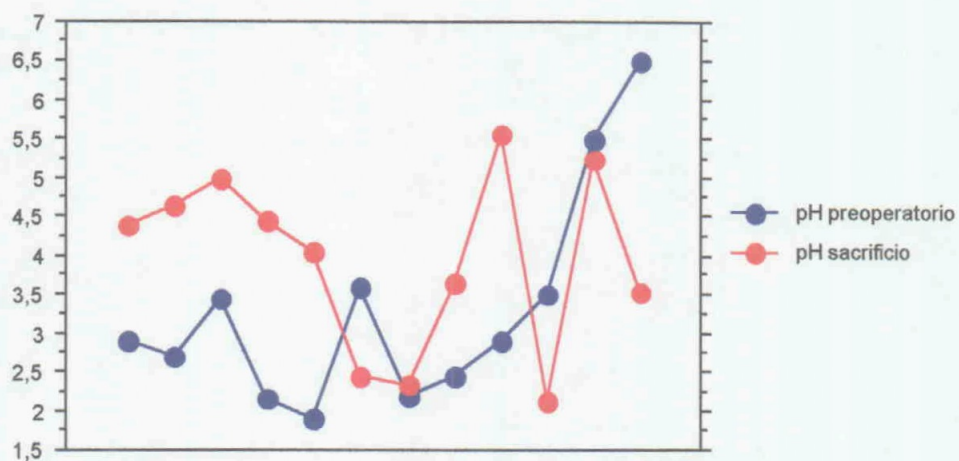
t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH postop	-2,348	11	-8,138	<,0001



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop, pH sacrificio	1,712	11	4,446	,0010



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH sacrificio	...	11	-1,253	,2362

La media de pH postoperatorio es mayor que la media del pH preoperatorio y el análisis estadístico para datos pareados muestra un valor de la $p < .0001$ que es menor que el nivel de significación establecido en 0.05; por tanto, estas diferencias son estadísticamente significativas y hay diferencias en los dos grupos comparados.

El análisis estadístico muestra una media de pH intragástrico antes del sacrificio mayor que la media de pH preoperatorio aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa aplicando el test de la t de Student para datos pareados con una $p = 0.23$ manteniendo el nivel de significación en una $p < 0.05$. La media de pH postoperatorio es mayor que el pH antes del sacrificio de forma estadísticamente significativa con una $p = 0.001$.

DETECCION INMUNOHISTOQUIMICA DE LA PROTEINA S-100.
REGENERACION DEL VAGO EN LA CARA ANTERIOR GASTRICA.

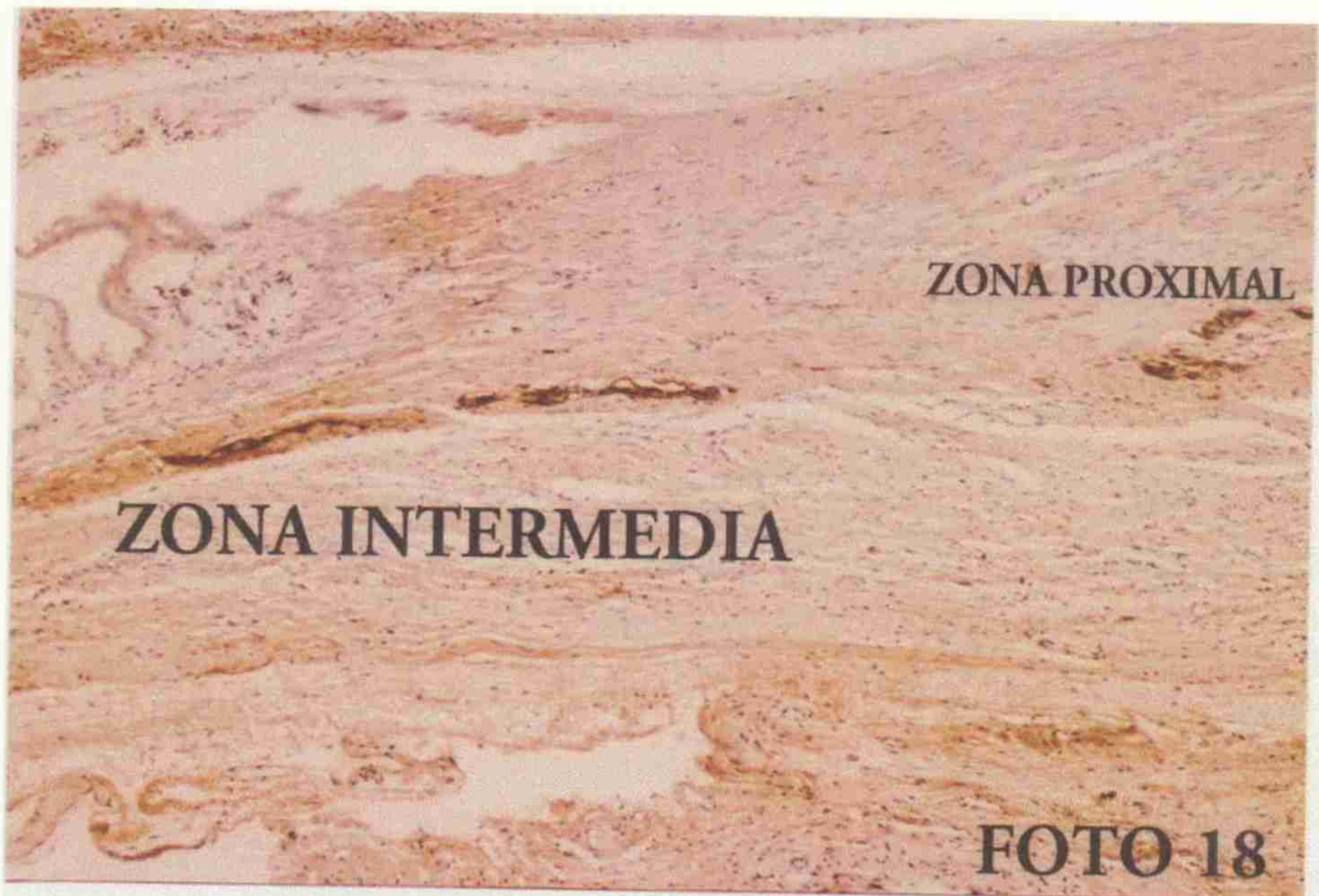
Tras inmunohistoquímica para detectar la proteína S-100 a nivel de la cara anterior gástrica se identificaron los fenómenos de regeneración nerviosa del vago en los distintos grupos estudiados.

Vagotomía de células oxínticas más vagotomía troncular posterior

En este grupo de estudio se detectaron fenómenos de regeneración vagal en todas las ratas estudiadas.

<u>RATA</u>	<u>pH preop</u>	<u>pH postop</u>	<u>pH sacrificio</u>	<u>Regeneración</u>
1	2,85	3,68	2,55	SI
2	3,41	4,88	4,20	SI
3	3,84	7,30	5,23	SI
4	3,08	4,78	2,43	SI
5	4,22	4,12	2,31	SI
6	4,90	6,29	4,10	SI
7	2,95	4,70	2,10	SI
8	2,50	5,30	4,24	SI
9	4,30	4,20	3,00	SI
10	3,50	5,85	2,31	SI
11	4,10	3,70	2,30	SI
12	2,68	7,27	1,80	SI

Las fotos 18 y 19 muestran una sección de estómago sometida a la técnica VCO teñida mediante inmunohistoquímica con proteína S-100 donde se observan fenómenos de regeneración vagal a nivel de la zona quirúrgicamente denervada.



Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior

En este grupo se detectaron fenómenos de regeneración vagal en 7 de las ratas y ausencia de regeneración vagal en las 5 restantes.

<u>RATA</u>	<u>pH preop</u>	<u>pH postop</u>	<u>pH sacrificio</u>	<u>Regeneración</u>
1	3,50	5,83	4,00	NO
2	3,35	5,35	3,80	NO
3	4,45	4,49	2,56	SI
4	2,70	6,90	3,65	SI
5	3,19	4,22	4,68	NO
6	3,72	4,24	3,30	NO
7	4,70	5,43	1,45	SI
8	3,61	4,67	1,60	SI
9	2,82	5,15	2,10	NO
10	3,82	4,54	2,86	SI
11	5,30	5,20	3,16	SI
12	4,40	5,45	3,64	SI

Las fotos 20 y 21 muestran una sección de estómago sometida a la técnica ST teñida mediante inmunohistoquímica con proteína S-100 dónde se observan fenómenos de regeneración vagal a nivel de la zona quirúrgicamente denervada.



Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior

En este grupo se detectaron fenómenos de regeneración vagal en 2 ratas mientras que en las 10 restantes no se identificó regeneración nerviosa.

<u>RATA</u>	<u>pH preop</u>	<u>pH postop</u>	<u>pH sacrificio</u>	<u>Regeneración</u>
1	2,90	6,45	4,38	NO
2	2,70	5,41	4,64	NO
3	3,45	5,55	5,00	NO
4	2,17	4,70	4,46	NO
5	1,90	5,10	4,05	NO
6	3,60	6,60	2,45	NO
7	2,20	4,43	2,32	SI
8	2,45	4,40	3,66	NO
9	2,90	6,20	5,56	NO
10	3,50	6,00	2,12	SI
11	5,50	6,62	5,25	NO
12	6,51	6,50	3,53	NO

La foto 22 muestra la zona intermedia dónde se actuó quirúrgicamente teñida mediante inmunohistoquímica con proteína S-100 de una rata sometida a GTL y dónde no se observan filetes nerviosos indicativos de regeneración vagal.



ZONA INTERMEDIA

FOTO 22

CORRELACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA CON LA REGENERACION VAGAL

Las medidas de pH preoperatorio, postoperatorio y del momento del sacrificio se recogieron en las ratas que mostraron regeneración vagal de los distintos grupos y a continuación se compararon para analizar si existían diferencias con significación estadística entre las distintas ratas que regeneraron de cada grupo entre sí así como entre cada grupo.

Regeneración vagal y secreción ácida en cada grupo

Vagotomía de células oxínticas más vagotomía troncular posterior

En este grupo todas las ratas presentaron fenómenos de regeneración vagal. El análisis estadístico descriptivo y la comparación de las medias de la medición de la secreción ácida en los diferentes momentos del preoperatorio, postoperatorio y antes del sacrificio se superponen por tanto a lo ya descrito previamente en el análisis estadístico general.

Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior

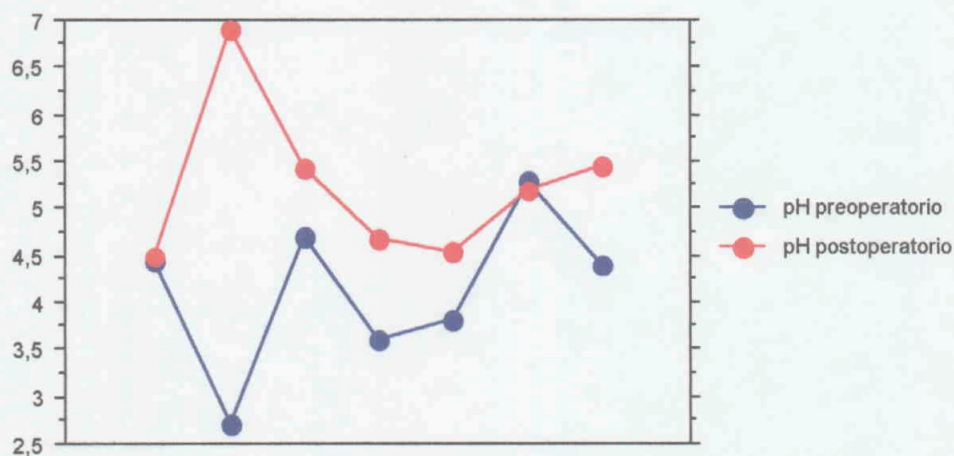
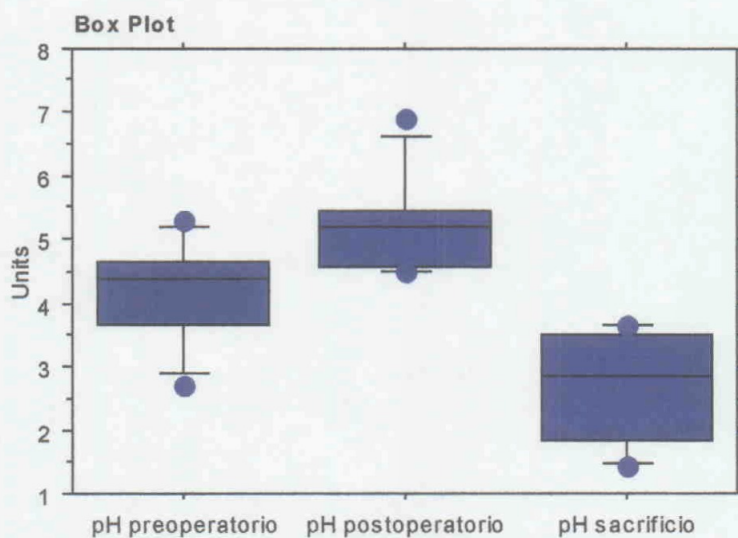
<u>RATA(reg+)</u>	<u>pH preoperatorio</u>	<u>pH postoperatorio</u>	<u>pH sacrificio</u>
3	4,45	4,49	2,56
4	2,70	6,90	3,65
7	4,70	5,43	1,45
8	3,61	4,67	1,60
10	3,82	4,54	2,86
11	5,30	5,20	3,16
12	4,40	5,45	3,64

(reg+)=se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico descriptivo así como los resultados de correlación estadística aplicando la t de student para datos pareados se reflejan en las siguientes tablas y gráficas:

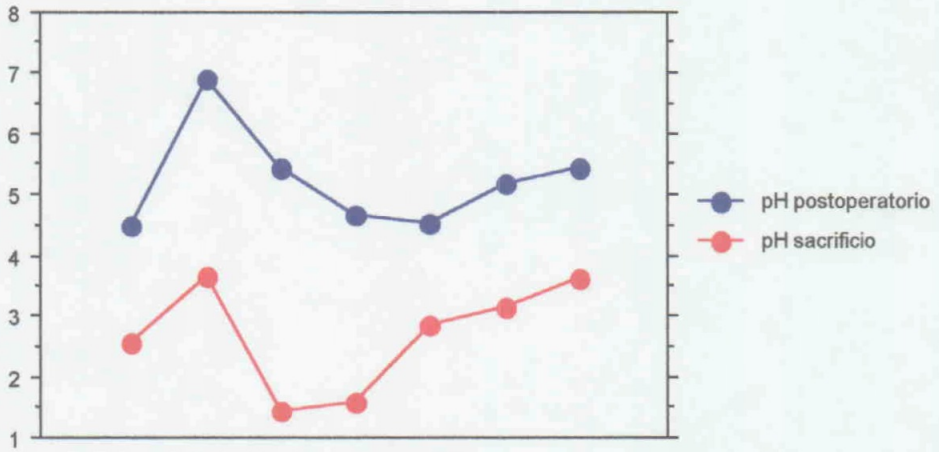
Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio	4,140	,845	,319	7	2,700	5,300
pH postoperatorio	5,240	,838	,317	7	4,490	6,900
pH sacrificio	2,703	,896	,339	7	1,450	3,650



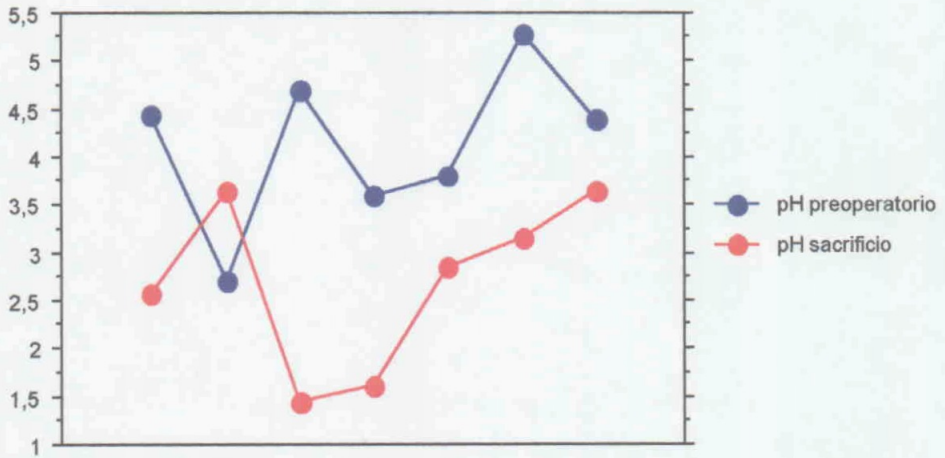
t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH postop	-1,100	6	-2,020	,0899



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop, pH sacrificio ...	2,537	6	7,542	,0003



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH sacrificio ...	1,437	6	2,848	,0293

La media del pH postoperatorio es mayor que la media del pH preoperatorio aunque esta diferencia no alcanza significación estadística; la media de pH intragástrico en el momento del sacrificio es menor que las medias de pH tanto del preoperatorio como del postoperatorio siendo esta diferencia con respecto a ambas estadísticamente significativa con una $p < 0.05$.

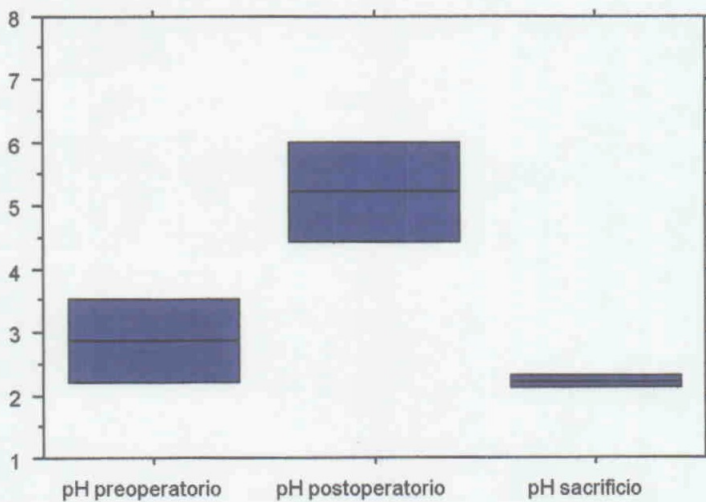
Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior

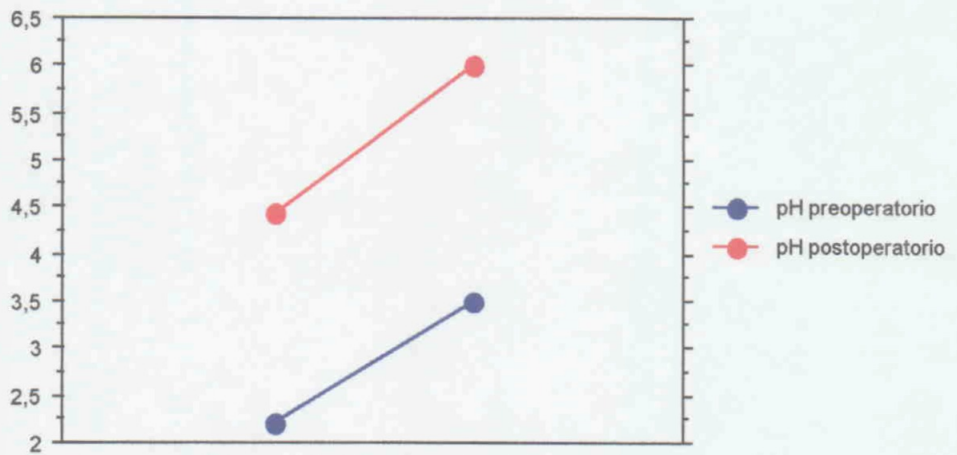
RATA(reg+)	pH preoperatorio	pH postoperatorio	pH sacrificio
7	2,20	4,43	2,32
10	3,50	6,00	2,12

El análisis estadístico descriptivo así como los resultados de correlación estadística aplicando la t de student para datos pareados se reflejan en las siguientes tablas y gráficas:

Análisis Estadístico

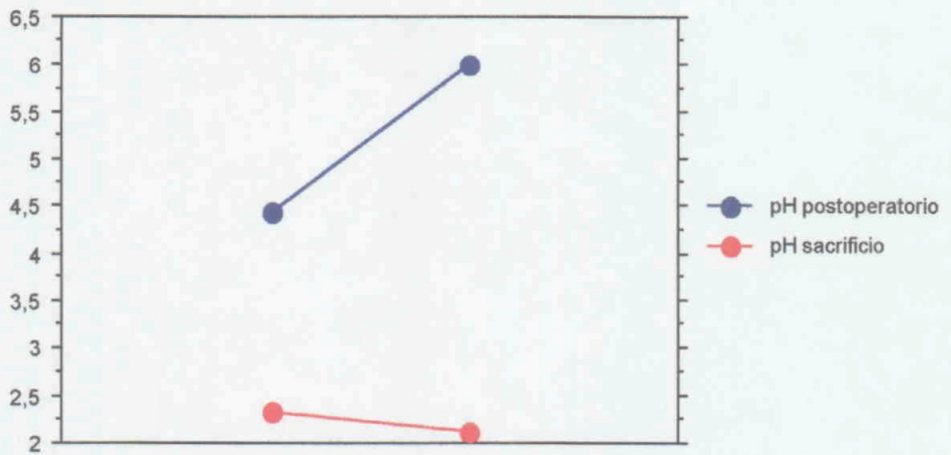
	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio	2,850	,919	,650	2	2,200	3,500
pH postoperatorio	5,215	1,110	,785	2	4,430	6,000
pH sacrificio	2,220	,141	,100	2	2,120	2,320





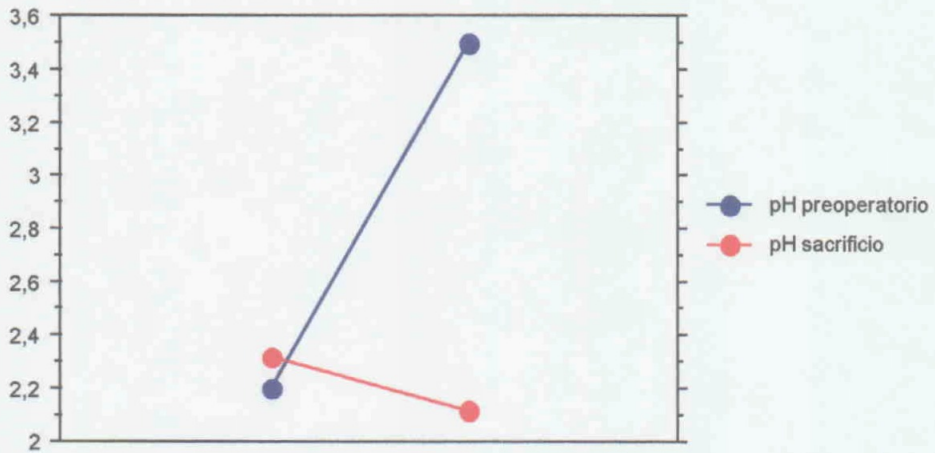
t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH postop	-2,365	1	-17,519	,0363



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop, pH sacrificio	2,995	1	3,384	,1829



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH sacrificio	,630	1	,840	,5552

La media de pH intragástrico en el momento del sacrificio es menor que las medias de pH tanto del preoperatorio como del postoperatorio no alcanzando esta diferencia con respecto a ambas significación estadística; la media del pH postoperatorio es mayor que la media del pH preoperatorio siendo esta diferencia estadísticamente significativa en el grupo de ratas que muestran fenómenos de regeneración vagal.

Ausencia de regeneración vagal y secreción ácida en cada grupo

Vagotomía de células oxínticas más vagotomía troncular posterior

En este grupo no hubo ninguna rata en la que no se detectaran fenómenos de regeneración vagal.

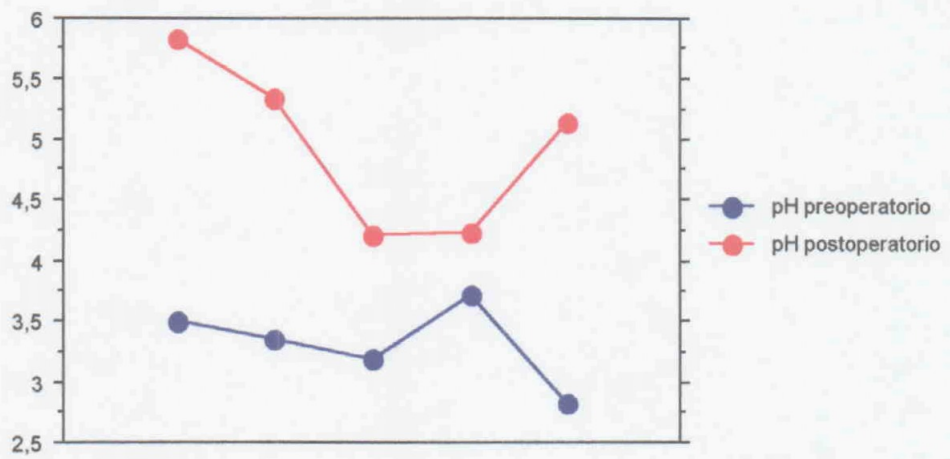
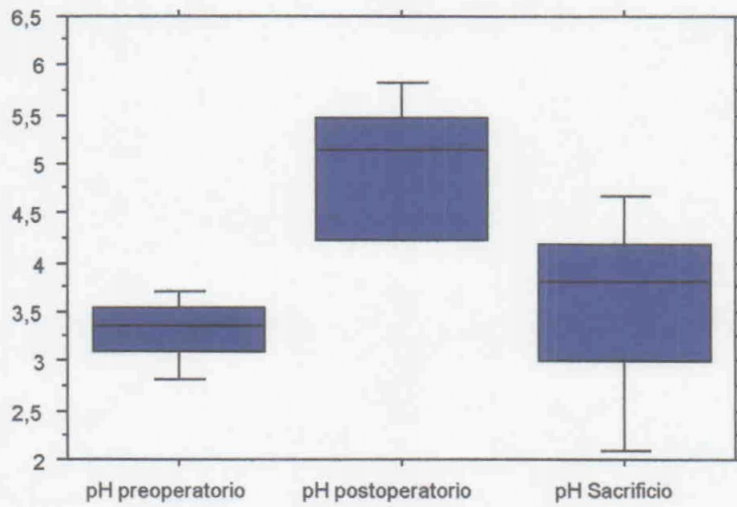
Seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior

<u>RATA(reg-)</u>	<u>pH preoperatorio</u>	<u>pH postoperatorio</u>	<u>pH Sacrificio</u>
1	3,50	5,83	4,00
2	3,35	5,35	3,80
5	3,19	4,22	4,68
6	3,72	4,24	3,30
9	2,82	5,15	2,10

El análisis estadístico descriptivo así como los resultados de correlación estadística aplicando la t de student para datos pareados se reflejan en las siguientes tablas y gráficas:

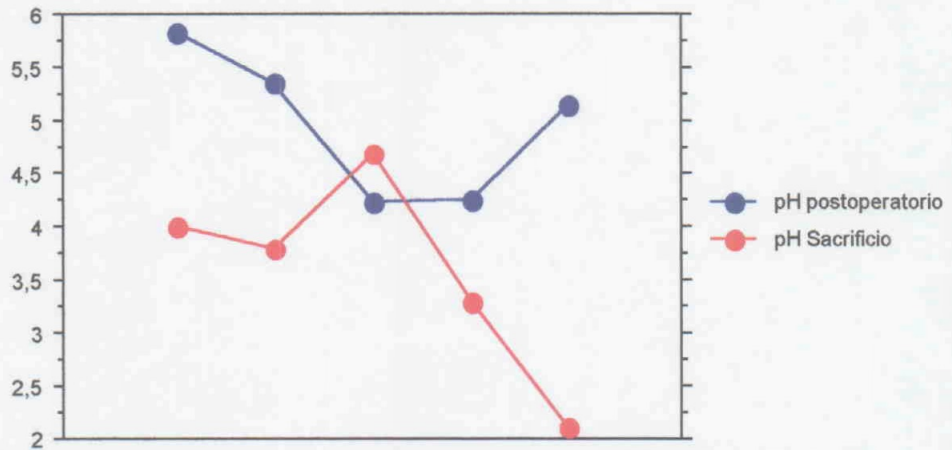
Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio	3,316	,339	,152	5	2,820	3,720
pH postoperatorio	4,958	,709	,317	5	4,220	5,830
pH Sacrificio	3,576	,962	,430	5	2,100	4,680



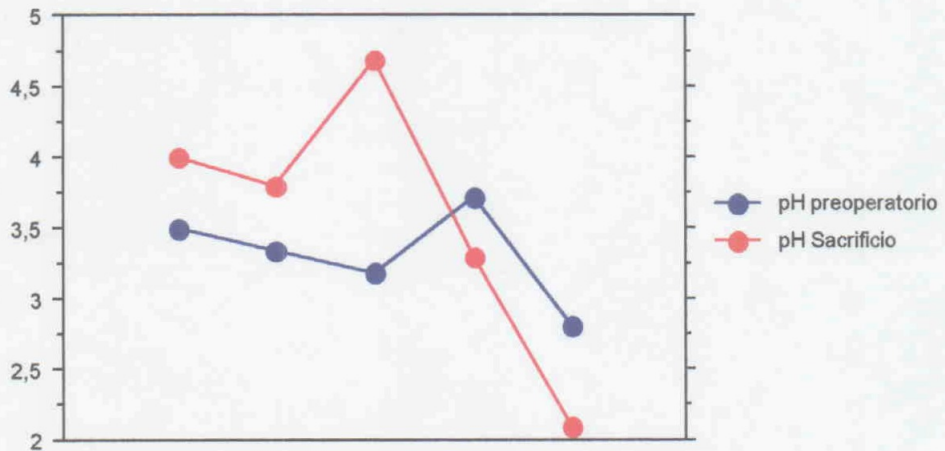
t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH postop	-1,642	4	-4,462	,0111



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop, pH sacrificio ...	1,382	4	2,406	,0739



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH sacrificio ...	-,260	4	-,668	,5407

La media de pH en el momento del sacrificio fue mayor que la media de pH en el preoperatorio y esta diferencia no fue estadísticamente significativa; la media de pH en el postoperatorio fue mayor que en el momento del sacrificio y esta diferencia alcanzó significación estadística. Las media de pH en el preoperatorio es menor que la media de pH postoperatorio de forma estadísticamente significativa.

Gastrectomía lineal anterior más vagotomía troncular posterior

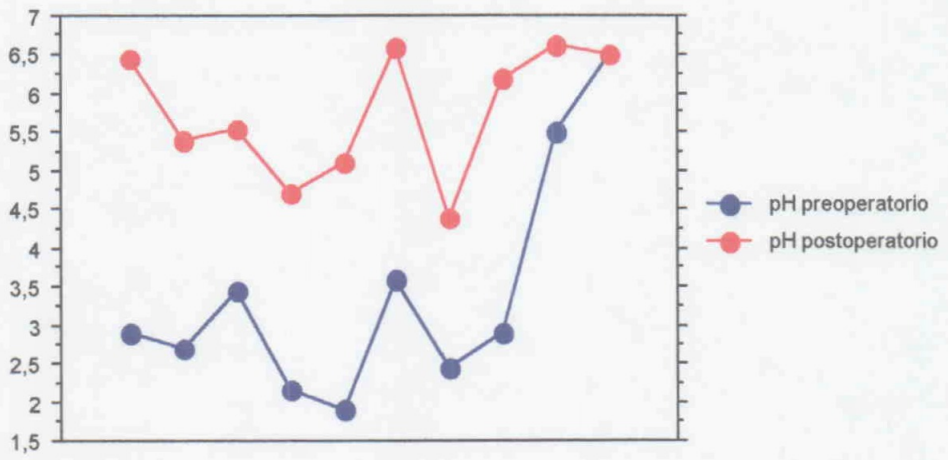
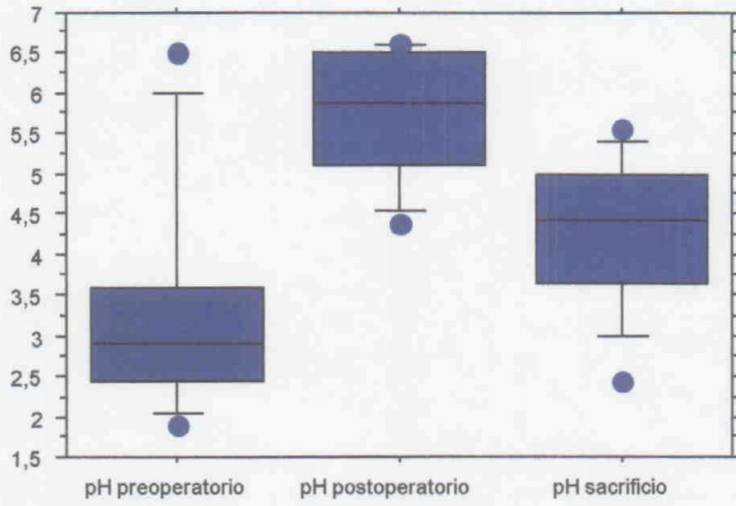
<u>RATA(reg-)</u>	<u>pH preoperatorio</u>	<u>pH postoperatorio</u>	<u>pH Sacrificio</u>
1	2,90	6,45	4,38
2	2,70	5,41	4,64
3	3,45	5,55	5,00
4	2,17	4,70	4,46
5	1,90	5,10	4,05
6	3,60	6,60	2,45
8	2,45	4,40	3,66
9	2,90	6,20	5,56
11	5,50	6,62	5,25
12	6,51	6,50	3,53

(reg-)=ausencia de regeneración vagal

El análisis estadístico descriptivo así como los resultados de correlación estadística aplicando la t de student para datos pareados se reflejan en las siguientes tablas y gráficas:

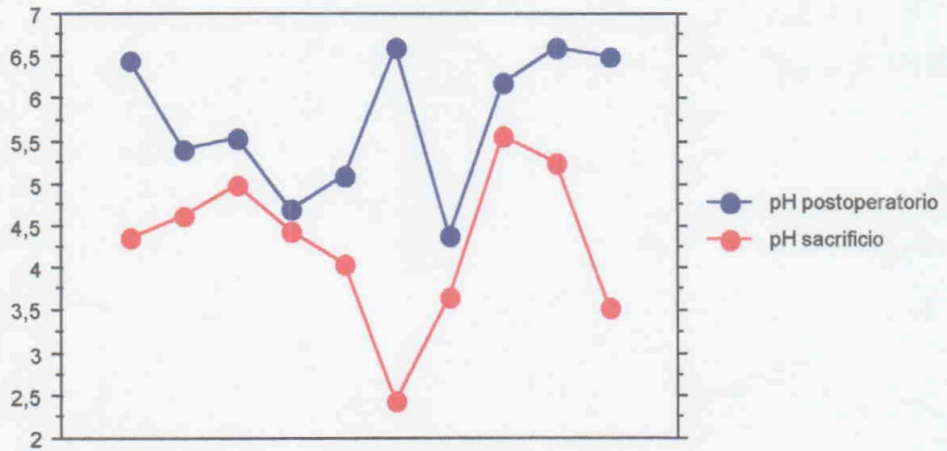
Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio	3,408	1,482	,469	10	1,900	6,510
pH postoperatorio	5,753	,832	,263	10	4,400	6,620
pH sacrificio	4,298	,920	,291	10	2,450	5,560



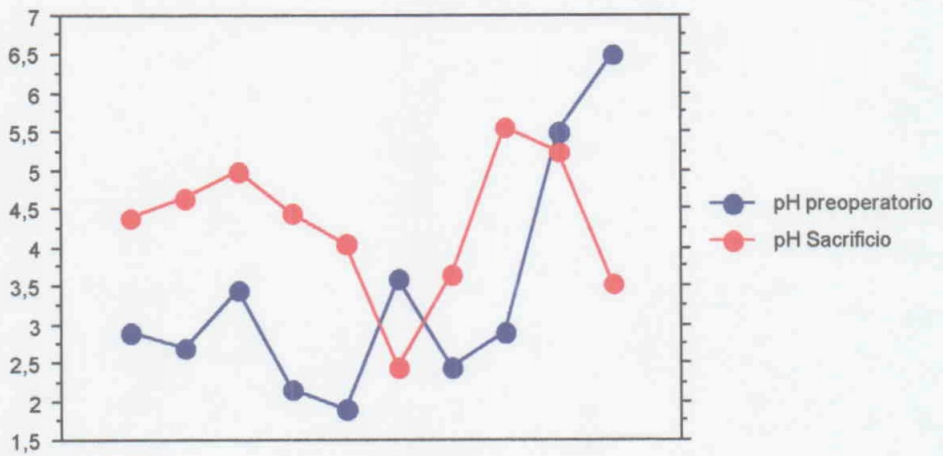
t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH postop	-2,345	9	-6,722	<,0001



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop, pH sacrificio	1,455	9	3,683	,0051



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop, pH sacrificio	-,890	9	-1,565	,1520

La media de pH en el momento del sacrificio fue mayor que la media de pH en el preoperatorio y esta diferencia no fue estadísticamente significativa; la media de pH en el postoperatorio fue mayor que en el momento del sacrificio y esta diferencia alcanzó significación estadística. La media de pH en el preoperatorio es menor que la media de pH postoperatorio de forma estadísticamente significativa.

COMPARACION DE LOS VALORES DE SECRECION ACIDA ENTRE LOS TRES GRUPOS

Comparación de los valores de pH preoperatorio entre los tres grupos

RATA	pH preop(VCO)	pH preop(ST)	pH preop(GTL)
1	2,85	3,50	2,90
2	3,41	3,35	2,70
3	3,84	4,45	3,45
4	3,08	2,70	2,17
5	4,22	3,19	1,90
6	4,90	3,72	3,60
7	2,95	4,70	2,20
8	2,50	3,61	2,45
9	4,30	2,82	2,90
10	3,50	3,82	3,50
11	4,10	5,30	5,50
12	2,68	4,40	6,51

(VCO)=vagotomía de células oxínticas

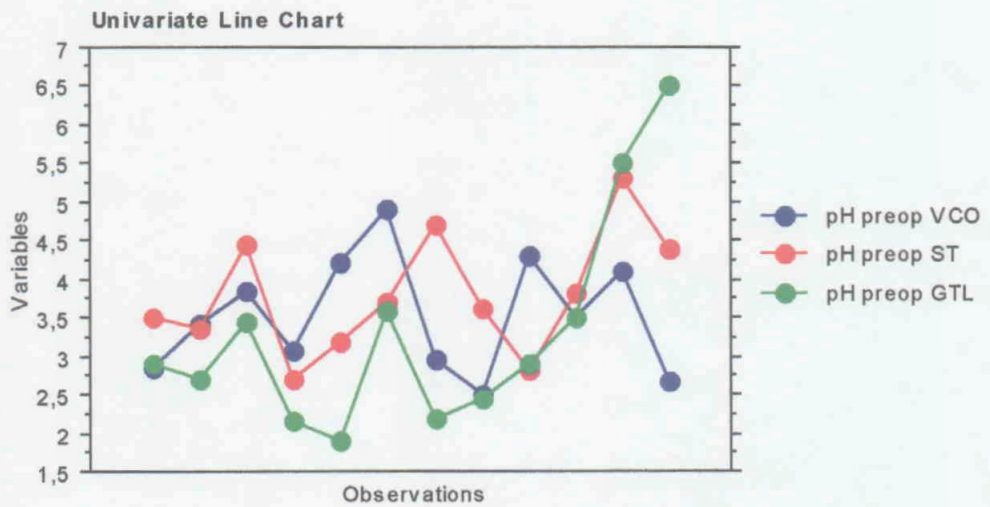
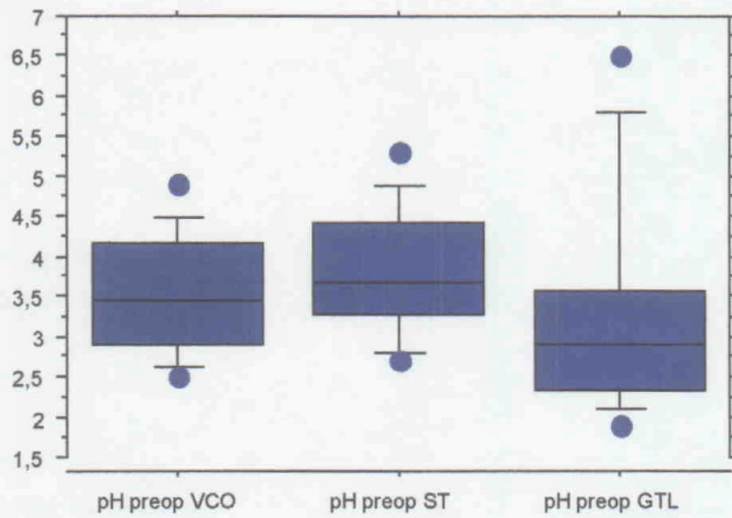
(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

El análisis estadístico de los tres grupos y la comparación de las medias utilizando la t de student para datos pareados muestra los siguientes resultados:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preoperatorio VCO	3,527	,749	,216	12	2,500	4,900
pH preoperatorio ST	3,797	,782	,226	12	2,700	5,300
pH preoperatorio GTL	3,315	1,386	,400	12	1,900	6,510



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop VCO, pH preop ST	-,269	11	-,841	,4181
pH preop VCO, pH preop GTL	,213	11	,468	,6487
pH preop ST, pH preop GTL	,482	11	1,526	,1553

El análisis estadístico muestra medias de pH similares en el preoperatorio sin diferencias estadísticamente significativas.

Comparación de los valores de pH postoperatorio entre los tres grupos

RATA	pH postop(VCO)	pH postop(ST)	pH postop(GTL)
1	3,68	5,83	6,45
2	4,88	5,35	5,41
3	7,30	4,49	5,55
4	4,78	6,90	4,70
5	4,12	4,22	5,10
6	6,29	4,24	6,60
7	4,70	5,43	4,43
8	5,30	4,67	4,40
9	4,20	5,15	6,20
10	5,85	4,54	6,00
11	3,70	5,20	6,62
12	7,27	5,45	6,50

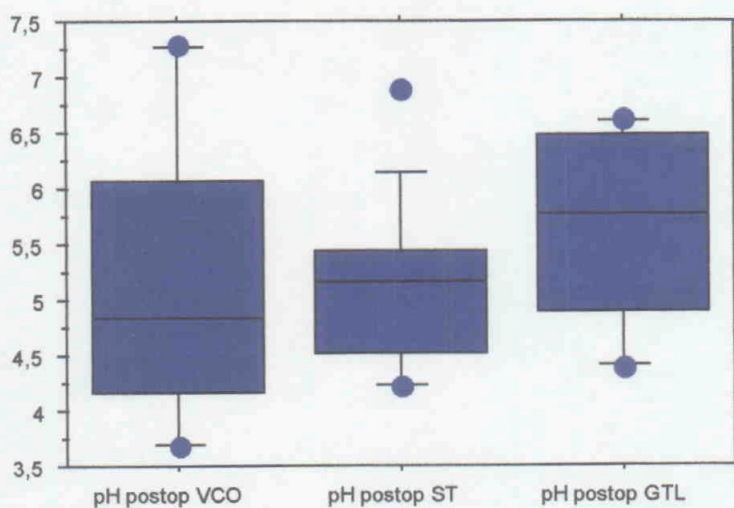
(VCO)=vagotomía de células oxínticas

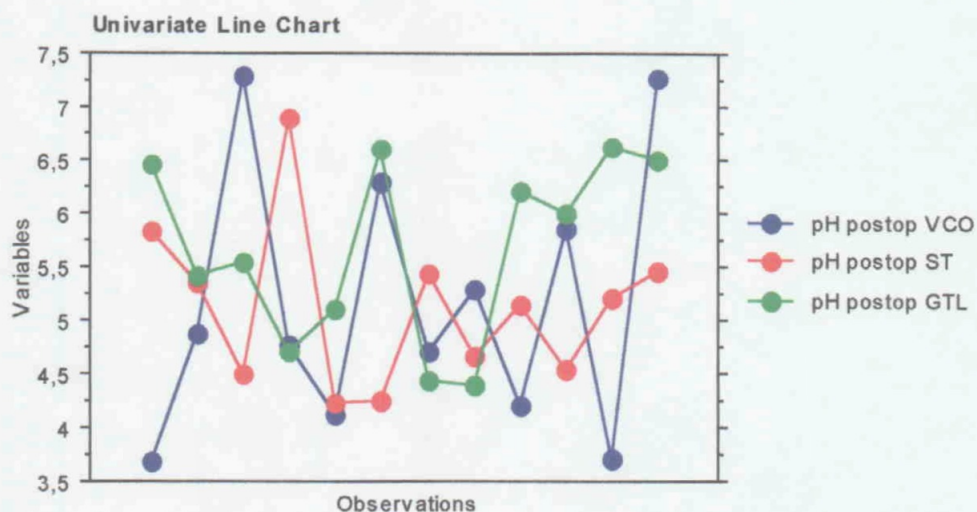
(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postop VCO	5,173	1,264	,365	12	3,680	7,300
pH postop ST	5,123	,766	,221	12	4,220	6,900
pH postop GTL	5,663	,850	,245	12	4,400	6,620





t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop VCO, pH postop ST	,050	11	,104	,9191
pH postop VCO, pH postop GTL	-,491	11	-1,170	,2665
pH postop ST, pH postop GTL	-,541	11	-1,525	,1556

El análisis estadístico muestra medias de pH similares en los tres grupos con una media discretamente superior en el grupo de GTL no alcanzando las diferencias significación estadística.

Comparación de los valores de pH en el momento del sacrificio entre los tres grupos

RATA	pH sacrific(VCO)	pH sacrific(ST)	pH sacrific(GTL)
1	2,55	4,00	4,38
2	4,20	3,80	4,64
3	5,23	2,56	5,00
4	2,43	3,65	4,46
5	2,31	4,68	4,05
6	4,10	3,30	2,45
7	2,10	1,45	2,32
8	4,24	1,60	3,66
9	3,00	2,10	5,56
10	2,31	2,86	2,12
11	2,30	3,16	5,25
12	1,80	3,64	3,53

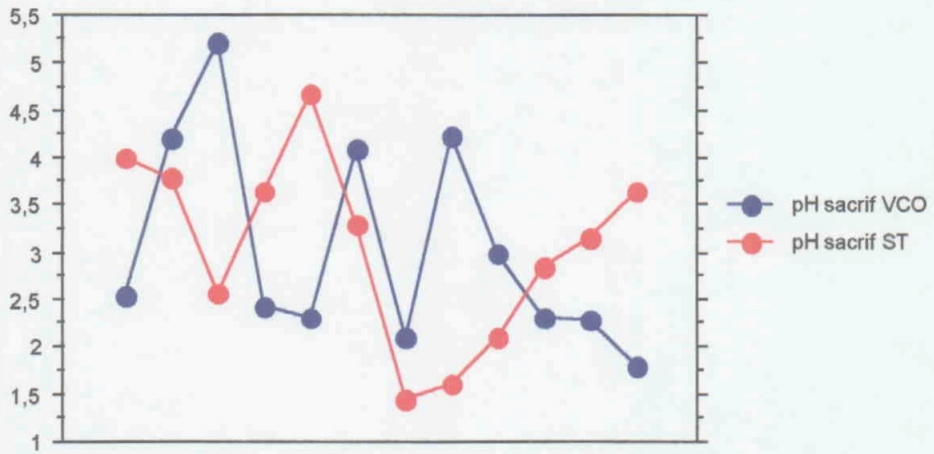
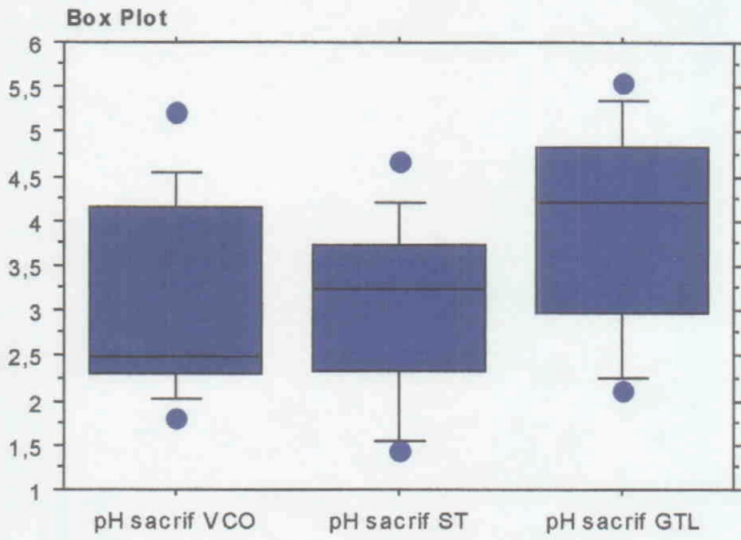
(VCO)=vagotomía de células oxínticas

(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

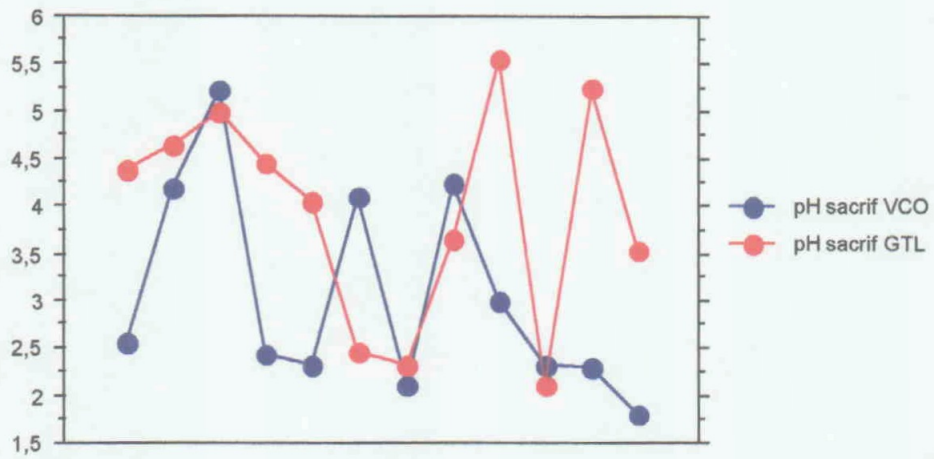
Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH sacrif VCO	3,047	1,102	,318	12	1,800	5,230
pH sacrif ST	3,067	,988	,285	12	1,450	4,680
pH sacrif GTL	3,952	1,161	,335	12	2,120	5,560



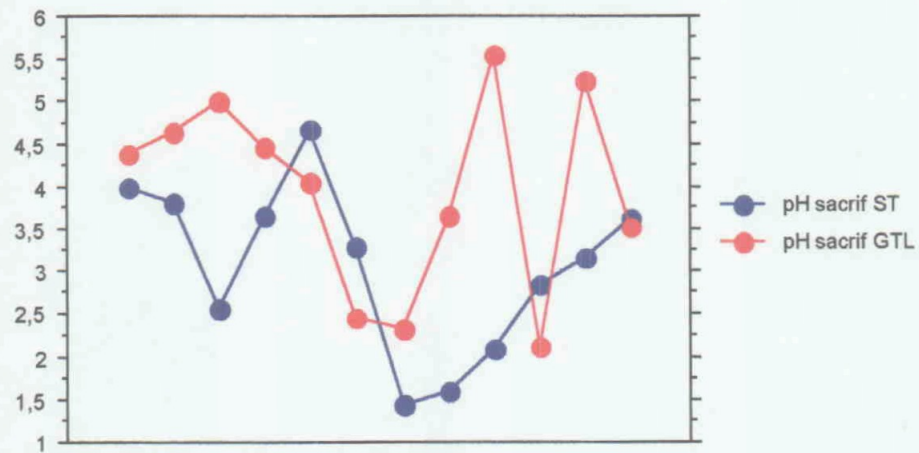
t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrif VCO, pH sacrif ST	-,019	11	-,040	,9685



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrif VCO, pH sacrif GTL ...	-,904	11	-2,199	,0502



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrif ST, pH sacrif GTL	-,885	11	-2,215	,0488

La media de pH en el momento del sacrificio en el grupo de la VCO y la ST fueron similares y las diferencias entre ellos no alcanzaron significación estadística; la media de pH del sacrificio en el grupo de la GTL fue mayor que en los dos grupos anteriores y su comparación estadística con los mismos fue significativa con una $p < 0.05$.

Comparación de los valores de pH preoperatorio entre los grupos que mostraron fenómenos de regeneración vagal

RATA	pH preop(VCO)	pH preop(ST)	pH preop(GTL)
1	2,85		
2	3,41		
3	3,84	4,45	
4	3,08	2,70	
5	4,22		
6	4,90		
7	2,95	4,70	2,20
8	2,50	3,61	
9	4,30		
10	3,50	3,82	3,50
11	4,10	5,30	
12	2,68	4,40	

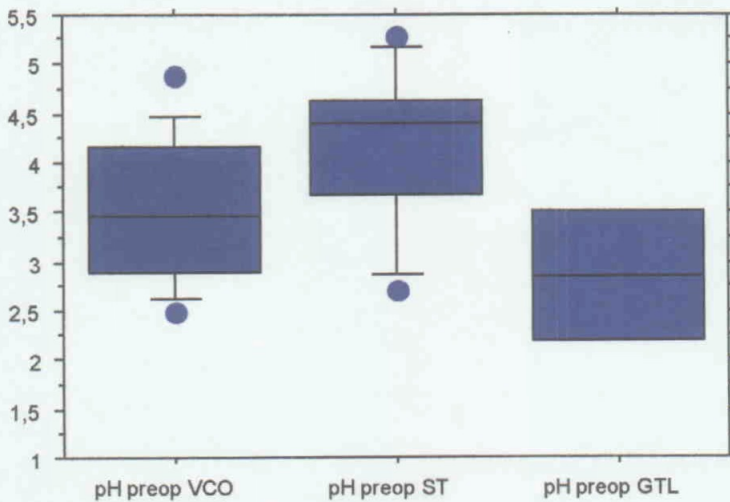
(VCO)=vagotomía de células oxínticas

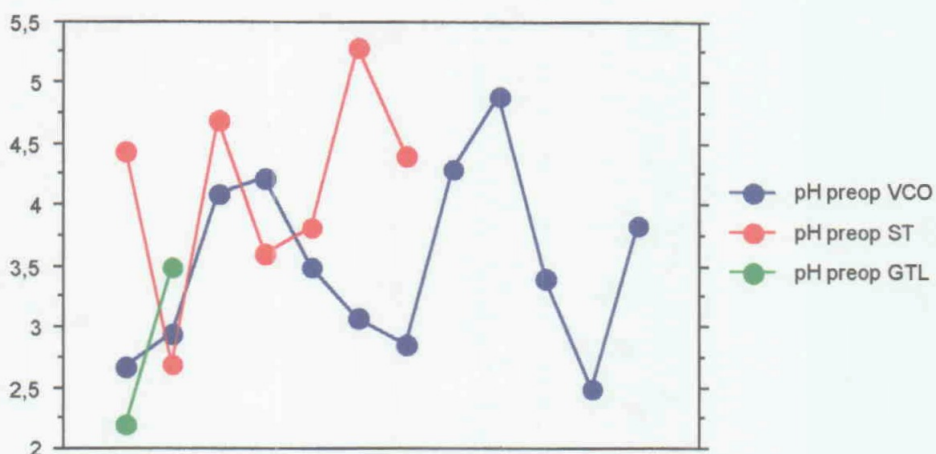
(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preop VCO	3,528	,749	,216	12	2,500	4,900
pH preop ST	4,140	,845	,319	7	2,700	5,300
pH preop GTL	2,850	,919	,650	2	2,200	3,500





t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop VCO, pH preop ST	-,800	6	-1,976	,0955
pH preop VCO, pH preop GTL	-,035	1	-,068	,9568
pH preop ST, pH preop GTL	,725	1	,475	,7175

La comparación estadística entre los tres grupos analizando las ratas que mostraron fenómenos de regeneración vagal no alcanzo significación estadística entre los valores de las medias de pH preoperatorio.

Comparación de los valores de pH postoperatorio entre los grupos que mostraron fenómenos de regeneración vagal

RATA	pH postop(VCO)	pH postop(ST)	pH postop(GTL)
1	3,68		
2	4,88		
3	7,30	4,49	
4	4,78	6,90	
5	4,12		
6	6,29		
7	4,70	5,43	4,43
8	5,30	4,67	
9	4,20		
10	5,85	4,54	6,00
11	3,70	5,20	
12	7,27	5,45	

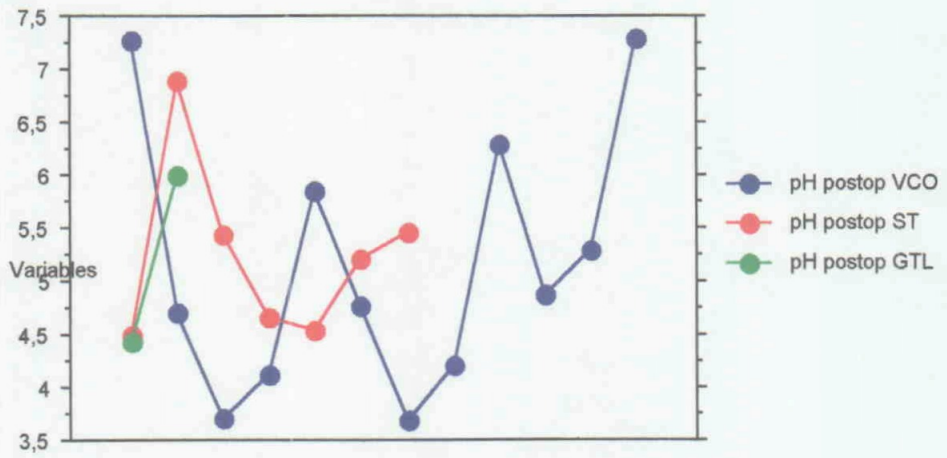
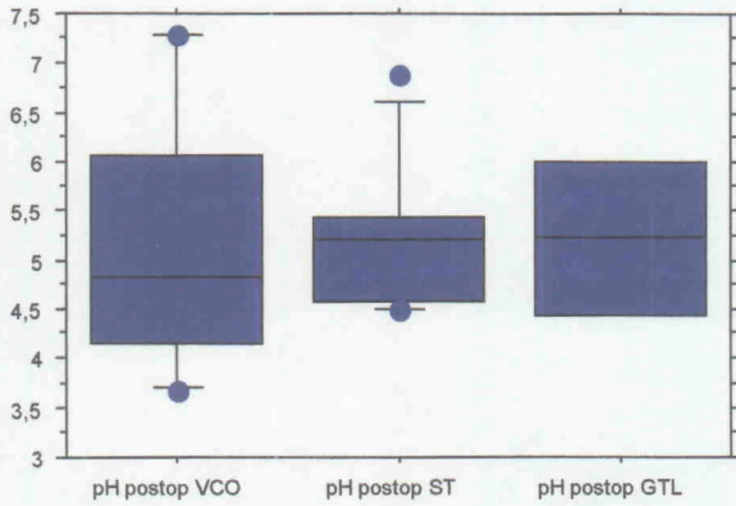
(VCO)=vagotomía de células oxínticas

(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postop VCO	5,173	1,264	,365	12	3,680	7,300
pH postop ST	5,240	,838	,317	7	4,490	6,900
pH postop GTL	5,215	1,110	,785	2	4,430	6,000



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop VCO, pH postop ST	-,369	6	-,535	,6119
pH postop VCO, pH postop GTL	,770	1	,372	,7733
pH postop ST, pH postop GTL	,480	1	1,143	,4576

La comparación estadística entre los tres grupos analizando las ratas que mostraron fenómenos de regeneración vagal no alcanzo significación estadística entre los valores de las medias de pH postoperatorio.

Comparación de los valores de pH en el momento del sacrificio entre los grupos que mostraron fenómenos de regeneración vagal

<u>RATA</u>	<u>pH sacrific(VCO)</u>	<u>pH sacrific(ST)</u>	<u>pH sacrific(GTL)</u>
1	2,55		
2	4,20		
3	5,23	2,56	
4	2,43	3,65	
5	2,31		
6	4,10		
7	2,10	1,45	2,32
8	4,24	1,60	
9	3,00		
10	2,31	2,86	2,12
11	2,30	3,16	
12	1,80	3,64	

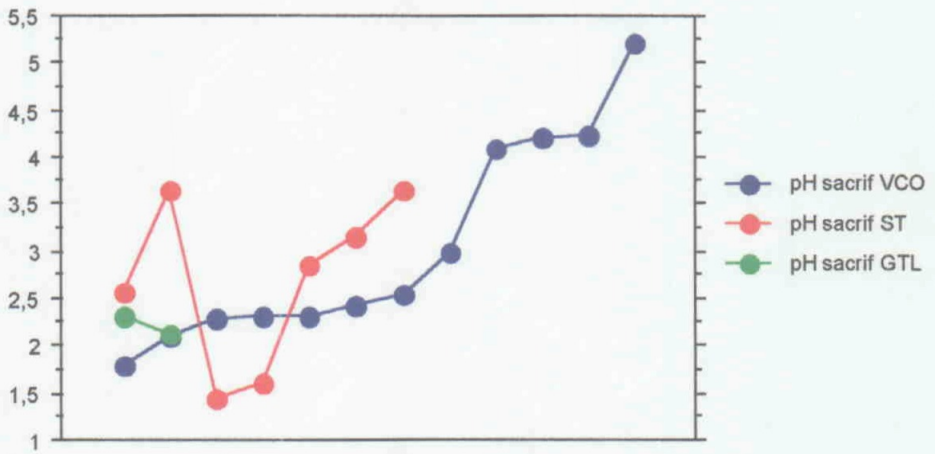
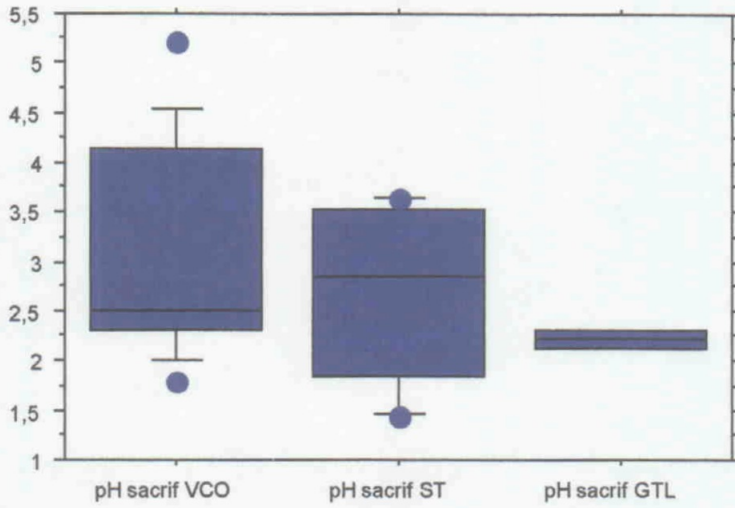
(VCO)=vagotomía de células oxínticas

(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH sacrific VCO	3,047	1,102	,318	12	1,800	5,230
pH sacrific ST	2,703	,896	,339	7	1,450	3,650
pH sacrific GTL	2,220	,141	,100	2	2,120	2,320



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrif VCO, pH sacrif ST	-,446	6	-1,313	,2371
pH sacrif VCO, pH sacrif GTL	-,270	1	-1,080	,4755
pH sacrif ST, pH sacrif GTL	,885	1	1,372	,4009

La comparación estadística entre los tres grupos analizando las ratas que mostraron fenómenos de regeneración vagal no alcanzó significación estadística entre los valores de las medias de pH en el momento del sacrificio.

Comparación de los valores de pH preoperatorio entre los grupos que no mostraron fenómenos de regeneración vagal

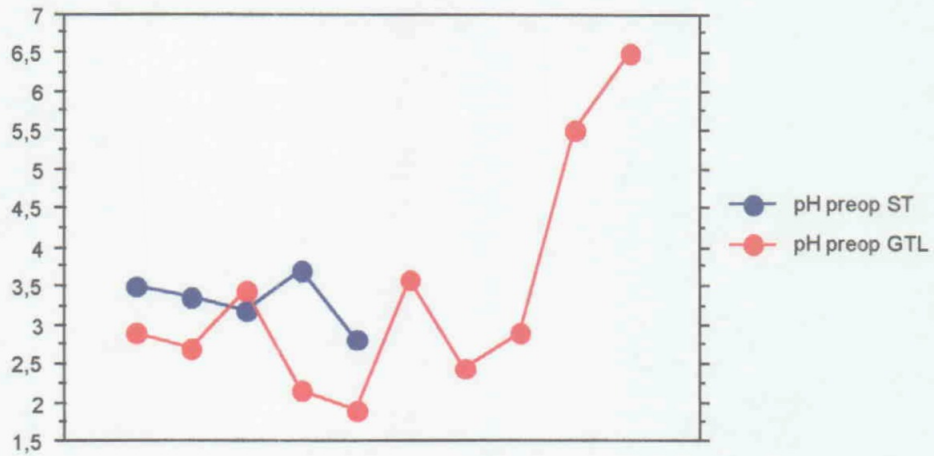
<u>RATA</u>	<u>pH preop(ST)</u>	<u>pH preop(GTL)</u>
1	3,50	2,90
2	3,35	2,70
3		3,45
4		2,17
5	3,19	1,90
6	3,72	3,60
7		
8		2,45
9	2,82	2,90
10		
11		5,50
12		6,51

(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preop ST	3,316	,339	,152	5	2,820	3,720
pH preop GTL	3,408	1,482	,469	10	1,900	6,510



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preop ST, pH preop GTL	,692	4	2,370	,0768

La comparación estadística entre los dos grupos analizando las ratas que no mostraron fenómenos de regeneración vagal no alcanzó significación estadística entre los valores de las medias de pH preoperatorio.

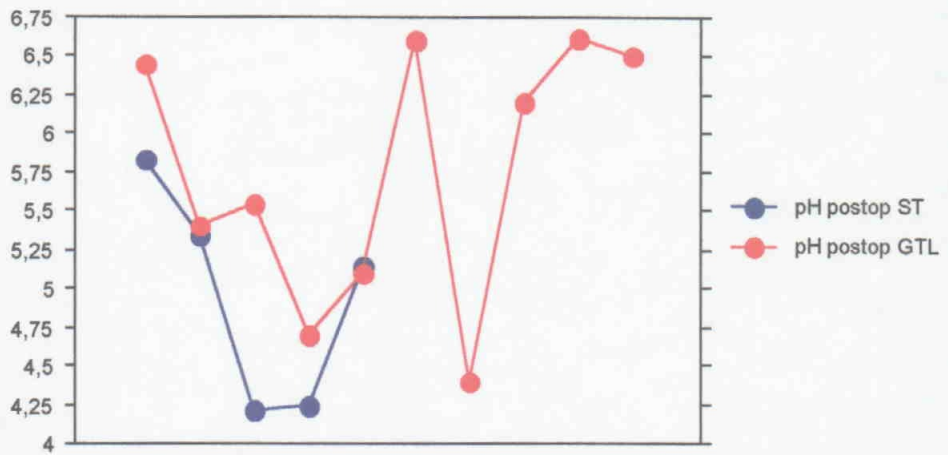
Comparación de los valores de pH postoperatorio entre los grupos que no mostraron fenómenos de regeneración vagal

<u>RATA</u>	<u>pH postop(ST)</u>	<u>pH postop(GTL)</u>
1	5,83	6,45
2	5,35	5,41
3		5,55
4		4,70
5	4,22	5,10
6	4,24	6,60
7		
8		4,40
9	5,15	6,20
10		
11		6,62
12		6,50

(ST)=seromiotomía anterior gástrica
(GTL)=gastrectomía lineal anterior

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postop ST	4,958	,709	,317	5	4,220	5,830
pH postop GTL	5,753	,832	,263	10	4,400	6,620



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postop ST, pH postop GTL ...	-,484	4	-1,976	,1193

La comparación estadística entre los dos grupos analizando las ratas que no mostraron fenómenos de regeneración vagal no alcanzó significación estadística entre los valores de las medias de pH postoperatorio.

Comparación de los valores de pH en el momento del sacrificio entre los grupos que no mostraron fenómenos de regeneración vagal

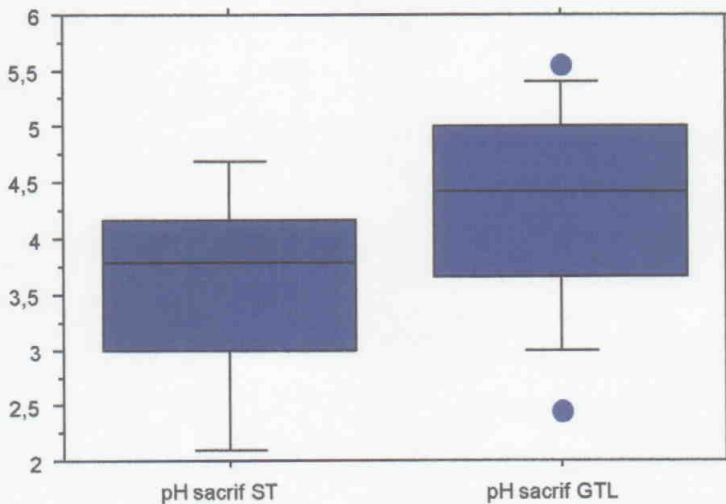
RATA	pH sacrific(ST)	pH sacrific(GTL)
1	4,00	4,38
2	3,80	4,64
3		5,00
4		4,46
5	4,68	4,05
6	3,30	2,45
7		
8		3,66
9	2,10	5,56
10		
11		5,25
12		3,53

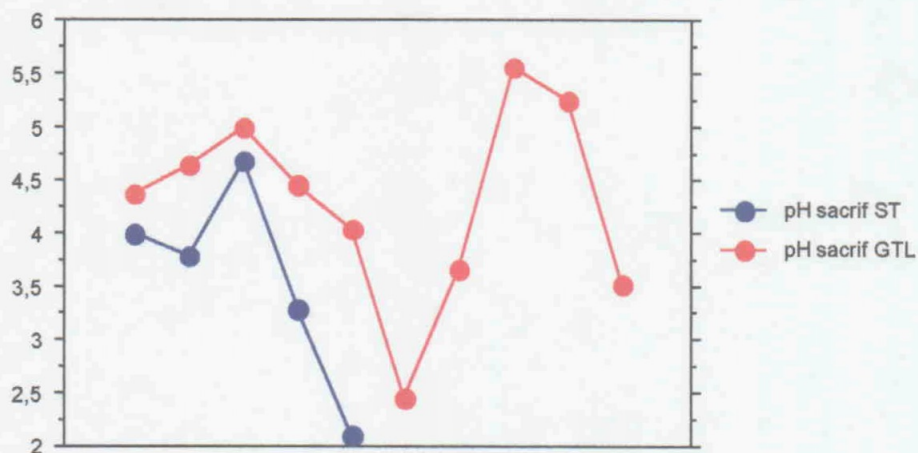
(ST)=seromiotomía anterior gástrica

(GTL)=gastrectomía lineal anterior

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH sacrific ST	3,576	,962	,430	5	2,100	4,680
pH sacrific GTL	4,298	,920	,291	10	2,450	5,560





t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrific ST, pH sacrific GTL	-,930	4	-3,121	,0355

La comparación entre los dos grupos analizando las ratas que no mostraron fenómenos de regeneración vagal mostró una media de pH superior en el grupo GTL con respecto a la media del grupo ST en el momento del sacrificio alcanzando estas diferencias significación estadística.

**COMPARACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA ENTRE LAS RATAS
DEL MISMO GRUPO CON PRESENCIA Y AUSENCIA DE REGENERACION
VAGAL**

Seromiotomía anterior gástrica. Comparación entre los valores en el preoperatorio

<u>RATA</u>	<u>pH preopST+</u>	<u>pH preopST-</u>
1		3,50
2		3,35
3	4,45	
4	2,70	
5		3,19
6		3,72
7	4,70	
8	3,61	
9		2,8
10	3,82	
11	5,30	
12	4,40	

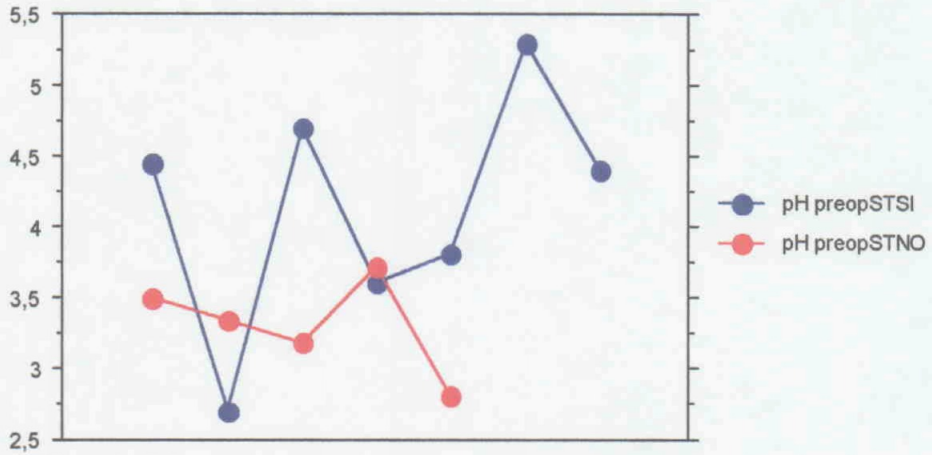
(ST+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preopSTSI	4,140	,845	,319	7	2,700	5,300
pH preopSTNO	3,316	,339	,152	5	2,820	3,720



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preopSTSI, pH preopSTNO	,540	4	1,359	,2458

Las medias en ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Seromiotomía anterior gástrica. Comparación entre los valores en el postoperatorio

RATA	pH postopST+	pH postopST-
1		5,83
2		5,35
3	4,49	
4	6,90	
5		4,22
6		4,24
7	5,43	
8	4,67	
9		5,15
10	4,54	
11	5,20	
12	5,45	

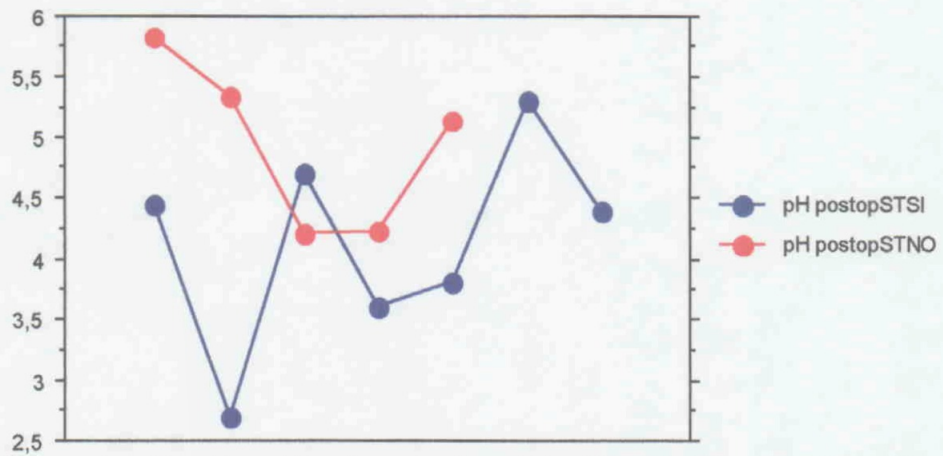
(ST+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postopSTSI	4,140	,845	,319	7	2,700	5,300
pH postopSTNO	4,958	,709	,317	5	4,220	5,830



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postopSTSI, pH postop STNO	-1,102	4	-2,151	,0979

Las medias de ambos grupos no muestran diferencias estadísticamente significativas

Seromiotomía anterior gástrica. Comparación entre los valores en el momento del sacrificio

<u>RATA</u>	<u>pH sacrificST+</u>	<u>pH sacrificST-</u>
1		4,00
2		3,80
3	2,56	
4	3,65	
5		4,68
6		3,30
7	1,45	
8	1,60	
9		2,10
10	2,86	
11	3,16	
12	3,64	

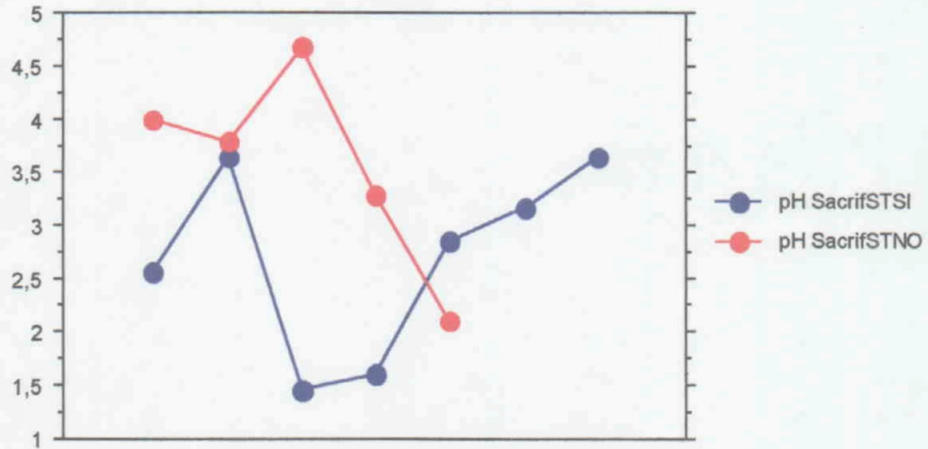
(ST+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH SacrifSTSI	2,703	,896	,339	7	1,450	3,650
pH SacrifSTNO	3,576	,962	,430	5	2,100	4,680



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH SacrifSTSI, pH SacrifSTNO	-1,152	4	-1,684	,1675

La media de pH en el momento del sacrificio en las ratas que mostraron fenómenos de regeneración vagal fue menor que en las que no regeneraron; la comparación estadística de las medias no resultó ser significativa.

Gastrectomía lineal anterior. Comparación entre los valores en el preoperatorio

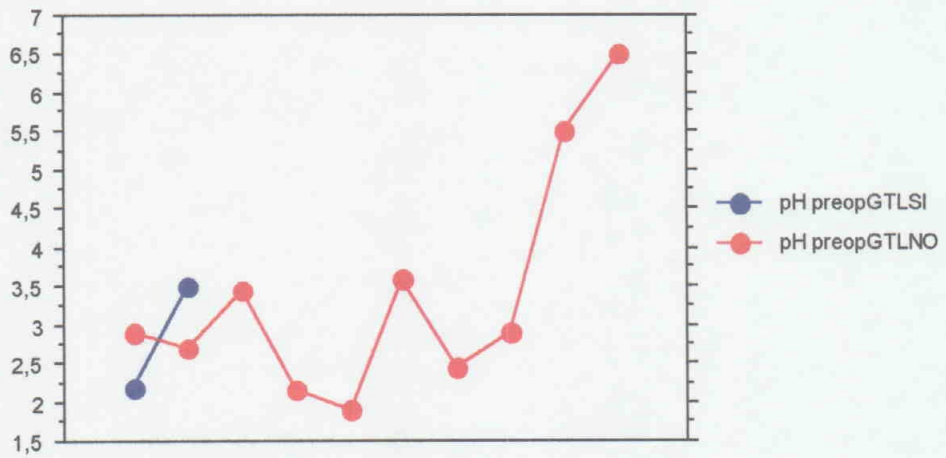
RATA	pH preopGTL+	pH preopGTL-
1		2,90
2		2,70
3		3,45
4		2,17
5		1,90
6		3,60
7	2,20	
8		2,45
9		2,90
10	3,50	
11		5,50
12		6,51

(GTL+)=se detectó regeneración vagal
 (GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preopGTL SI	2,850	,919	,650	2	2,200	3,500
pH preopGTL NO	3,408	1,482	,469	10	1,900	6,510



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preopGTL SI, pH preopGTL NO	,050	1	,067	,9576

La comparación estadística de las medias del pH preoperatorio no alcanzaron significación aplicando el test de la t de Student para datos pareados.

Gastrectomía lineal anterior. Comparación entre los valores en el postoperatorio

RATA pH postopGTL+ pH postopGTL-

1		6,45
2		5,41
3		5,55
4		4,70
5		5,10
6		6,60
7	4,43	
8		4,40
9		6,20
10	6,00	
11		6,62
12		6,50

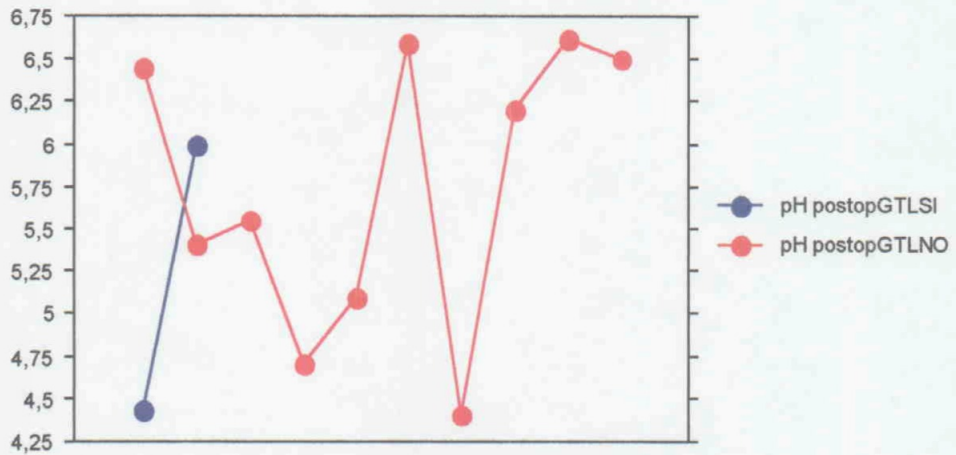
(GTL+)=se detectó regeneración vagal

(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postopGTL SI	5,215	1,110	,785	2	4,430	6,000
pH postopGTL NO	5,753	,832	,263	10	4,400	6,620



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postopGTL SI, pH postopGTL NO	-,715	1	-,548	,6809

No hubo significación estadística en la comparación de las medias de pH postoperatorio de ambos grupos.

Gastrectomía lineal anterior. Comparación entre los valores en el momento del sacrificio

RATA	pH SacrifGTL+	pH SacrifGTL-
1		4,38
2		4,64
3		5,00
4		4,46
5		4,05
6		2,45
7	2,32	
8		3,66
9		5,56
10	2,12	
11		5,25
12		3,53

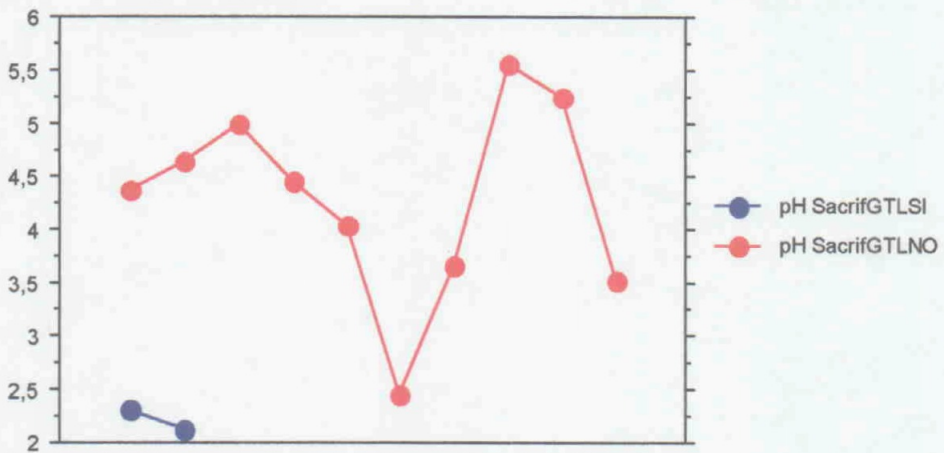
(GTL+)=se detectó regeneración vagal

(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH SacrifGTLSI	2,220	,141	,100	2	2,120	2,320
pH SacrifGTLNO	4,298	,920	,291	10	2,450	5,560



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH SacrifGTLSI, pH SacrifGTLNO	-2,290	1	-9,957	,0637

La media de pH en el momento del sacrificio fue menor en el grupo de ratas que regeneró que en las que no manifestaron fenómenos de regeneración vagal. Esta diferencia no alcanzó significación estadística.

COMPARACION DE LA SECRECION ACIDA GASTRICA ENTRE LAS RATAS QUE PRESENTARON REGENERACION VAGAL Y LAS QUE NO LA PRESENTARON ENTRE LOS DISTINTOS GRUPOS

Vagotomía de células oxínticas y seromiectomía anterior gástrica

<u>RATA</u>	<u>pH preopVCO+</u>	<u>pH preopST-</u>
1	2,85	3,50
2	3,41	3,35
3	3,84	
4	3,08	
5	4,22	3,19
6	4,90	3,72
7	2,95	
8	2,50	
9	4,30	2,82
10	3,50	
11	4,10	
12	2,68	

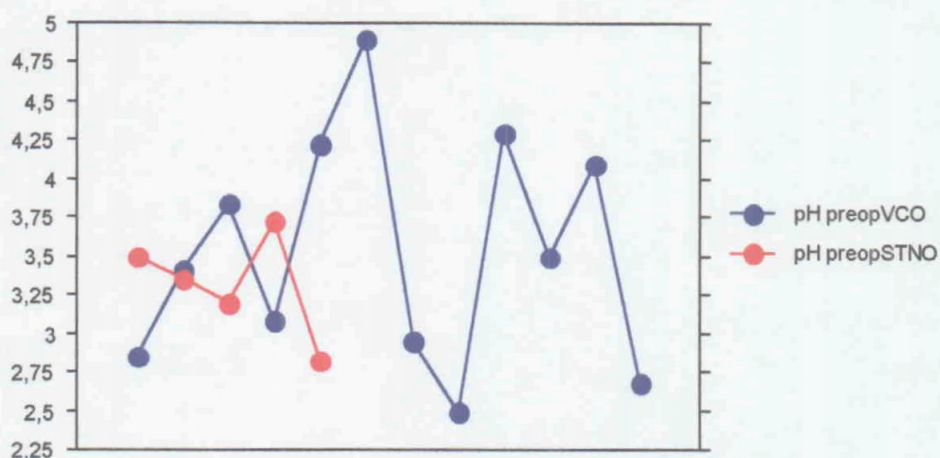
(VCO+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. ST	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preopVCO	3,527	,749	,216	12	2,500	4,900
pH preopSTNO	3,316	,339	,152	5	2,820	3,720



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preopVCO, pH preopSTNO	,164	4	,418	,6976

Las medias en ambos grupos fueron similares y no se alcanzó significación estadística en su comparación.

RATA	pH postopVCO+	pH postopST-
1	3,68	5,83
2	4,88	5,35
3	7,30	
4	4,78	
5	4,12	4,22
6	6,29	4,24
7	4,70	
8	5,30	
9	4,20	5,15
10	5,85	
11	3,70	
12	7,27	

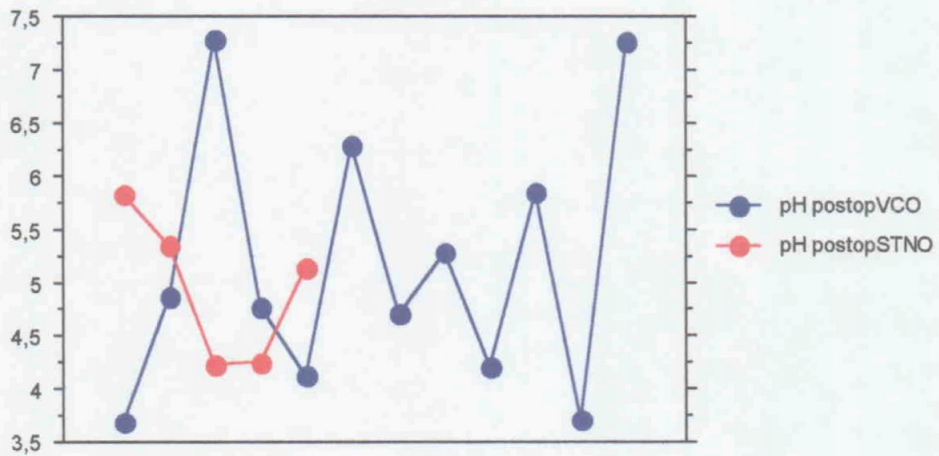
(VCO+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postopVCO	5,173	1,264	,365	12	3,680	7,300
pH postopSTNO	4,958	,709	,317	5	4,220	5,830



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postopVCO, pH postop STNO	..., -0,006	4	-,007	,9949

Las medias de pH postoperatorio fueron similares en ambos grupos y su comparación no alcanzó significación estadística.

RATA	pH sacrifVCO+	pH sacrifST-
1	2,55	4,00
2	4,20	3,80
3	5,23	
4	2,43	
5	2,31	4,68
6	4,10	3,30
7	2,10	
8	4,24	
9	3,00	2,10
10	2,31	
11	2,30	
12	1,80	

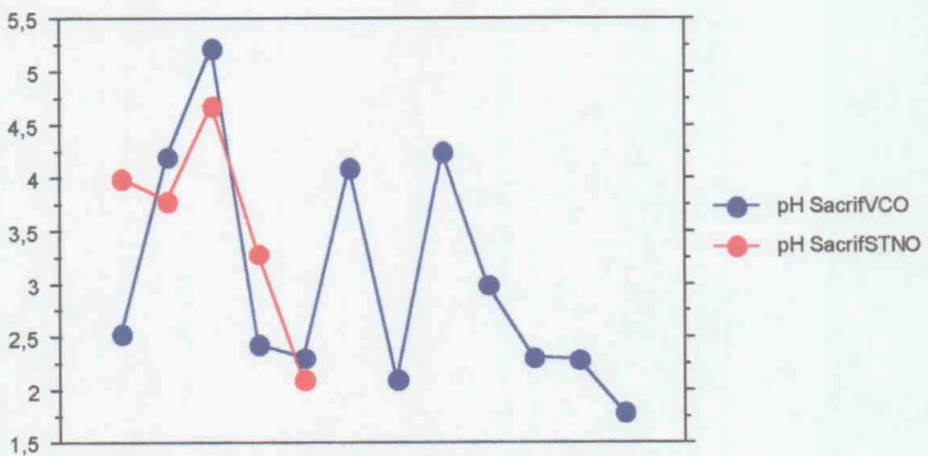
(VCO+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH SacrifVCO	3,047	1,102	,318	12	1,800	5,230
pH SacrifSTNO	3,576	,962	,430	5	2,100	4,680



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrifVCO, pH sacrif STNO	-,232	4	-,590	,5872

Ambas medias fueron similares y no hubo significación estadística en su comparación.

Vagotomía de células oxínticas y gastrectomía lineal anterior

RATA	pHpreopVCO+	pH preopGTL-
1	2,85	2,90
2	3,41	2,70
3	3,84	3,45
4	3,08	2,17
5	4,22	1,90
6	4,90	3,60
7	2,95	
8	2,50	2,45
9	4,30	2,90
10	3,50	
11	4,10	5,50
12	2,68	6,51

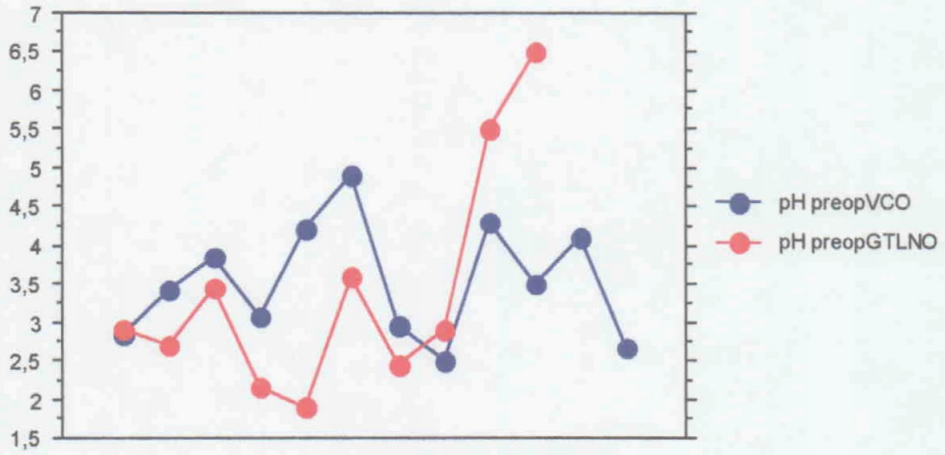
(VCO+)=se detectó regeneración vagal

(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv.St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preopVCO	3,527	,749	,216	12	2,500	4,900
pH preopGTLNO	3,408	1,482	,469	10	1,900	6,510



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preopVCO, pH preopGTLNO	,147	9	,318	,7579

Ambas medias fueron similares sin significación estadística en su comparación.

<u>RATA</u>	<u>pH postopVCO+</u>	<u>pH postopGTL-</u>
1	3,68	6,45
2	4,88	5,41
3	7,30	5,55
4	4,78	4,70
5	4,12	5,10
6	6,29	6,60
7	4,70	
8	5,30	4,40
9	4,20	6,20
10	5,85	
11	3,70	6,62
12	7,27	6,50

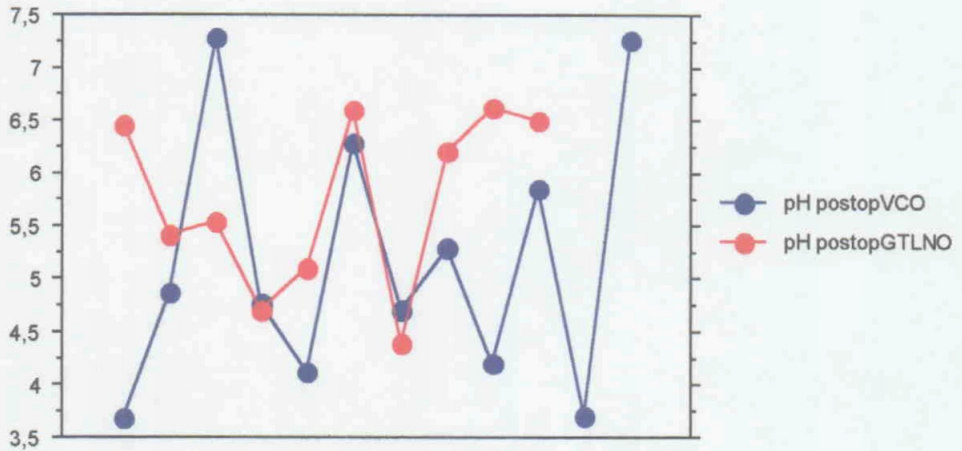
(VCO+)=se detectó regeneración vagal

(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postopVCO	5,173	1,264	,365	12	3,680	7,300
pH postopGTLNO	5,753	,832	,263	10	4,400	6,620



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postopVCO, pH postopGTLNO	-,643	9	-1,569	,1512

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la comparación de las medias de pH postoperatorio de ambos grupos.

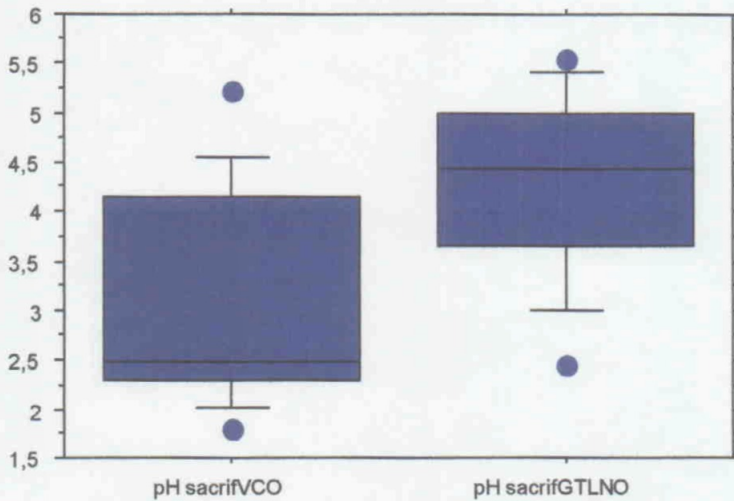
RATA	pH sacrifVCO+	pH sacrifGTL-
1	2,55	4,38
2	4,20	4,64
3	5,23	5,00
4	2,43	4,46
5	2,31	4,05
6	4,10	2,45
7	2,10	
8	4,24	3,66
9	3,00	5,56
10	2,31	
11	2,30	5,25
12	1,80	3,53

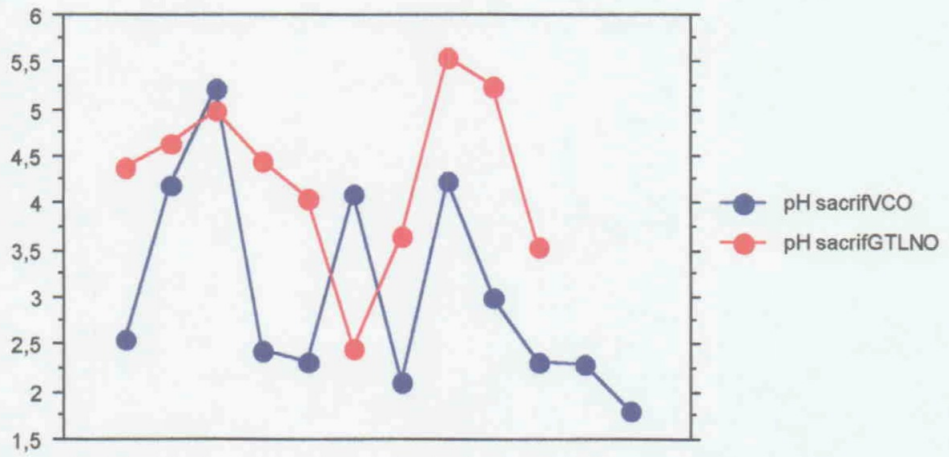
(VCO+)=se detectó regeneración vagal
(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH sacrifVCO	3,047	1,102	,318	12	1,800	5,230
pH sacrifGTLNO	4,298	,920	,291	10	2,450	5,560





t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrificVCO, pH sacrificGTLNO	... -1,051	9	-2,750	,0225

La media de pH en el momento del sacrificio fue mayor en el grupo de la GTL donde no se detectó regeneración vagal que en el de la VCO donde sí se detectó alcanzando la diferencia entre ambas medias significación estadística.

Seromiotomía anterior gástrica y gastrectomía lineal anterior

RATA	pH preop(ST+)	pH preop(GTL-)
1		2,90
2		2,70
3	4,45	3,45
4	2,70	2,17
5		1,90
6		3,60
7	4,70	
8	3,61	2,45
9		2,90
10	3,82	
11	5,30	5,50
12	4,40	6,51

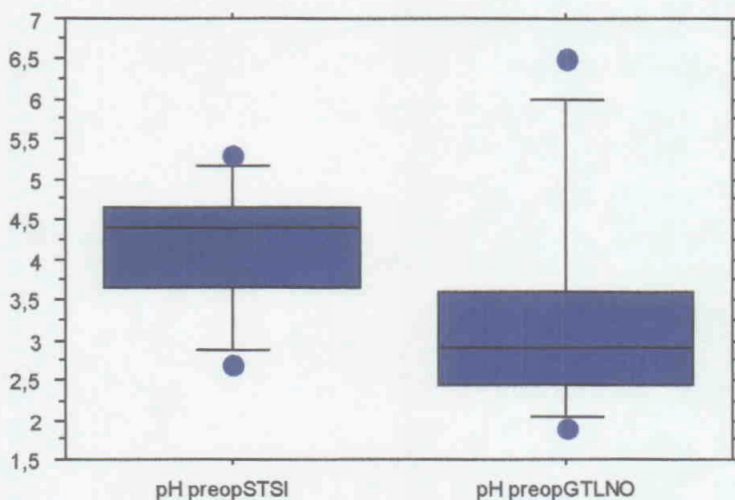
(ST+)=se detectó regeneración vagal

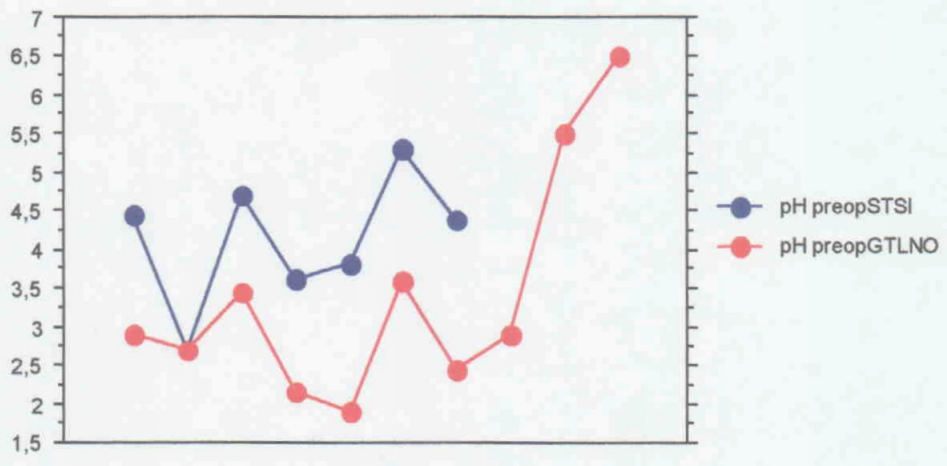
(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preopSTSI	4,140	,845	,319	7	2,700	5,300
pH preopGTLNO	3,408	1,482	,469	10	1,900	6,510





t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preopSTSI, pH preopGTLNO	1,401	6	5,559	,0014

La diferencia entre las medias de pH preoperatorio en ambos grupos, mayor para el grupo de la ST que de la GTL, alcanzó significación estadística.

RATA	pH postop(ST+)	pH postop(GTL-)
1		6,45
2		5,41
3	4,49	5,55
4	6,90	4,70
5		5,10
6		6,60
7	5,43	
8	4,67	4,40
9		6,20
10	4,54	
11	5,20	6,62
12	5,45	6,50

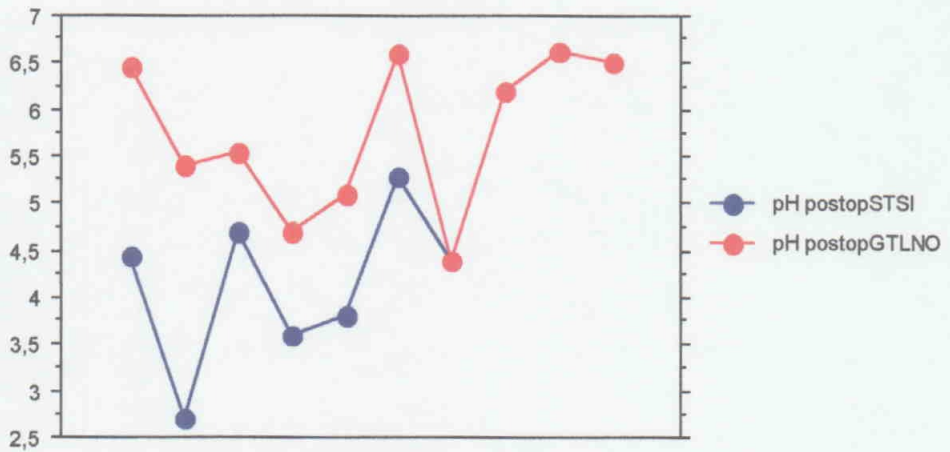
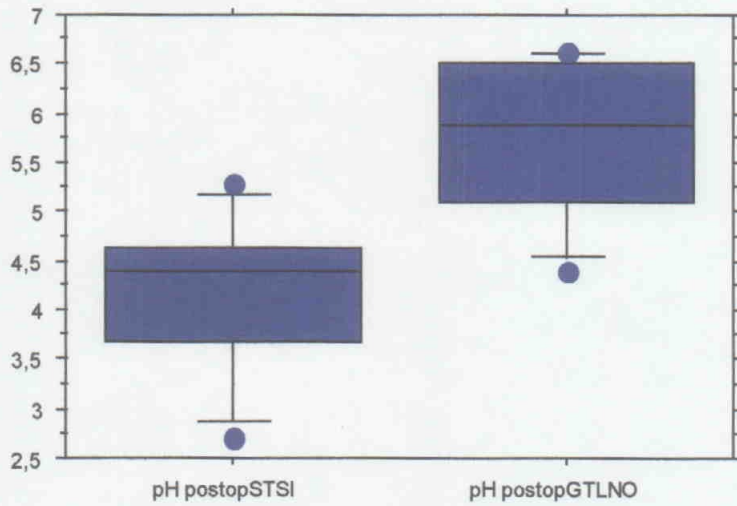
(ST+)=se detectó regeneración vagal

(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postopSTSI	4,140	,845	,319	7	2,700	5,300
pH postopGTLNO	5,753	,832	,263	10	4,400	6,620



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postopSTSI, pH postopGTLNO	-1,319	6	-4,068	,0066

La diferencia entre las medias de pH postoperatorio en ambos grupos, mayor para el grupo de la GTL que de la ST, alcanzó significación estadística.

RATA	pH sacrific(ST+)	pH sacrific(GTL-)
1		4,38
2		4,64
3	2,56	5,00
4	3,65	4,46
5		4,05
6		2,45
7	1,45	
8	1,60	3,66
9		5,56
10	2,86	
11	3,16	5,25
12	3,64	3,53

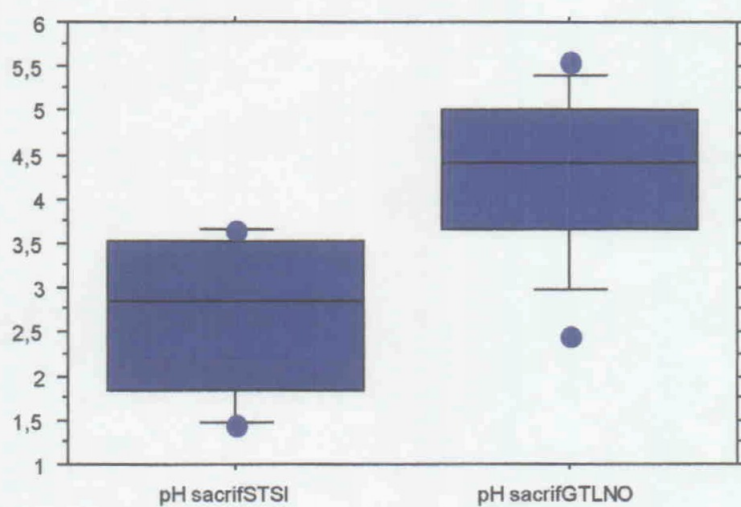
(ST+)=se detectó regeneración vagal

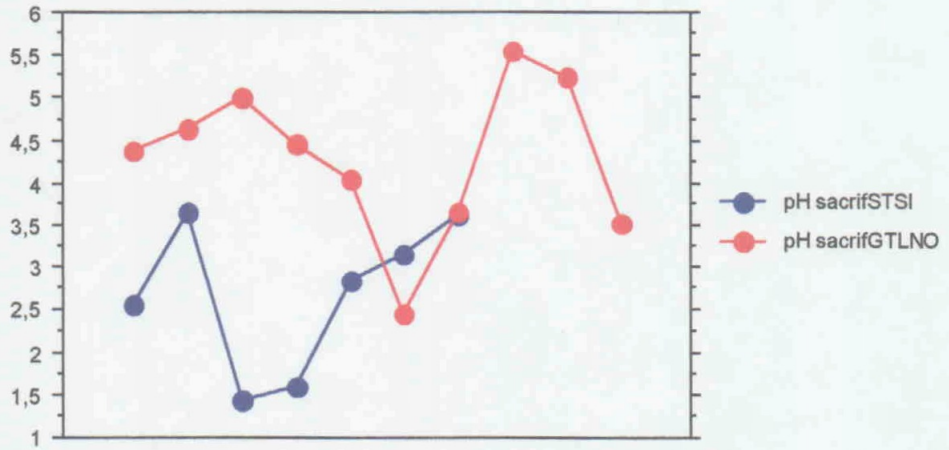
(GTL-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH sacrificSTSI	2,703	,896	,339	7	1,450	3,650
pH sacrificGTLNO	4,298	,920	,291	10	2,450	5,560





t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH sacrificSTSI, pH sacrificGTLNO	-1,389	6	-2,449	,0498

La diferencia entre las medias de pH en el momento del sacrificio en ambos grupos, mayor para el grupo de la GTL que de la ST, alcanzó significación estadística.

Gastrectomía lineal anterior y seromiotomía anterior gástrica

<u>RATA</u>	<u>pH preop(GTL+)</u>	<u>pH preop(ST-)</u>
1		3,50
2		3,35
3		
4		
5		3,19
6		3,72
7	2,20	
8		
9		2,82
10	3,50	
11		
12		

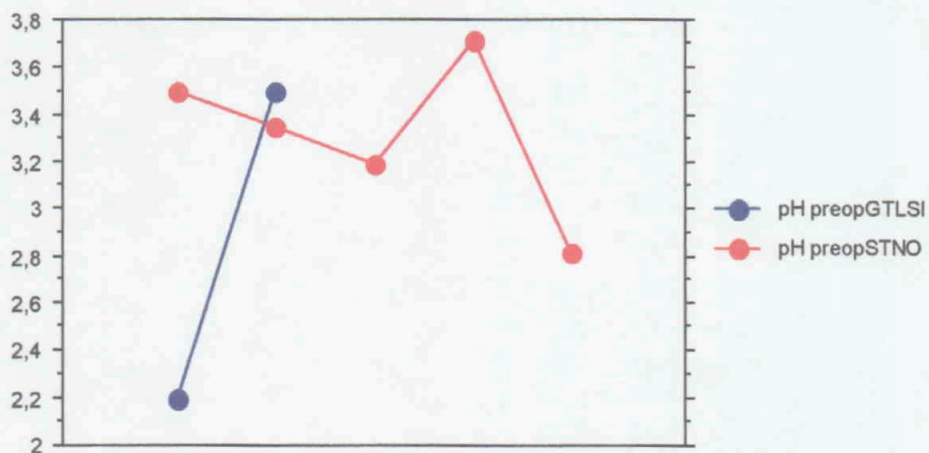
(GTL+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH preopGTL+I	2,850	,919	,650	2	2,200	3,500
pH preopSTNO	3,316	,339	,152	5	2,820	3,720



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH preopGTL SI, pH preopSTNO	-,575	1	-,793	,5731

La comparación estadística de ambas medias, que fueron similares, no alcanzó significación estadística.

RATA	pH postop(GTL+)	pH postop(ST-)
1		5,83
2		5,35
3		
4		
5		4,22
6		4,24
7	4,43	
8		
9		5,15
10	6,00	
11		
12		

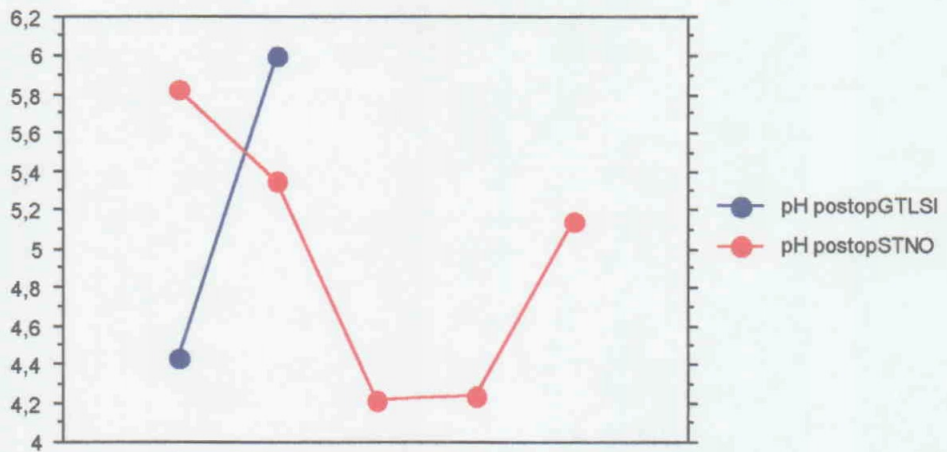
(GTL+)=se detectó regeneración vagal

(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH postopGTLSI	5,215	1,110	,785	2	4,430	6,000
pH postopSTNO	4,958	,709	,317	5	4,220	5,830



t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH postopGTLSI, pH postSTNO	..., -0,375	1	-,366	,7767

El análisis estadístico para ambas medias no alcanzó significación estadística.

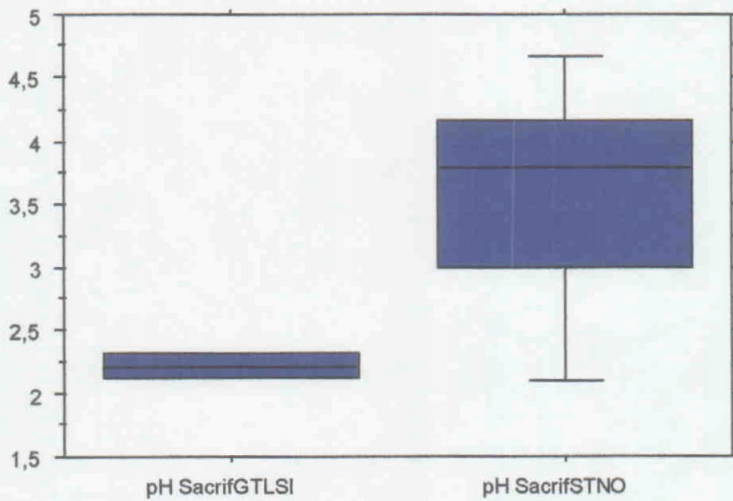
RATA	pH sacrif(GTL+)	pH sacrif(ST-)
1		4,00
2		3,80
3		
4		
5		4,68
6		3,30
7	2,32	
8		
9		2,10
10	2,12	
11		
12		

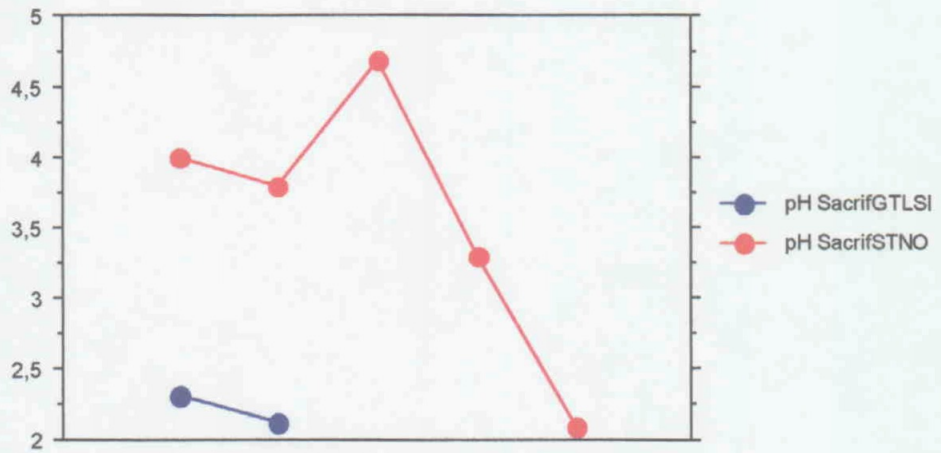
(GTL+)=se detectó regeneración vagal
(ST-)=no se detectó regeneración vagal

El análisis estadístico y la comparación de medias para datos pareados mediante la t de student se expone a continuación:

Análisis Descriptivo

	Media	Desv. St.	Error St.	Cuenta	Mínimo	Máximo
pH SacrifGTLSI	2,220	,141	,100	2	2,120	2,320
pH SacrifSTNO	3,576	,962	,430	5	2,100	4,680





t-test (pareado)

	Dif. Media	GL	Valor t	Valor p
pH SacrifGTL, pH SacrifSTNO	... -1,680	1	5,786	,0012

El análisis estadístico para ambas medias alcanzó significación estadística con un pH en el momento del sacrificio significativamente menor para el grupo GTL que regeneró que para el grupo ST que no lo hizo.

DISCUSSION

El nervio vago en la rata y los nervios periféricos en general en este mismo animal muestran un gran potencial para presentar fenómenos de regeneración (142). De hecho, el nervio vago de la rata adulta sobrevive en cultivo durante varios días manteniendo su capacidad de propagar potenciales de acción y de transportar proteínas con una velocidad de regeneración de alrededor de 1.4 mm/día (143). Estos datos hacen que la extrapolación en el humano de los resultados obtenidos en la regeneración nerviosa de la rata sean motivo de controversia (144, 145). Sin embargo, no existen suficientes estudios que analicen la regeneración del vago en humanos con respecto a el estómago que verdaderamente den una idea de la posible dimensión de tal fenómeno en el mismo. Es más, la ausencia de otras explicaciones acerca de fenómenos de recuperación de las funciones de las que el nervio vago es responsable a nivel gástrico hacen plausible que la regeneración del mismo pudiera estar implicada como de hecho ocurre en la rata.

La vagotomía troncular bilateral en la rata produce una disminución de la secreción ácida en la misma que además es inmediata tan pronto como a los 15 minutos de haberse realizado (146). En nuestros tres grupos de vagotomía ocurrió un fenómeno similar lográndose una disminución de la secreción ácida efectiva y estadísticamente significativa con respecto a los valores preoperatorios. Por tanto, la vagotomía fue inicialmente adecuada y logró suspender la función de

estimulación de la secreción ácida del nervio vago al interrumpirse la inervación. Además, las vagotomías tiene otros efectos a nivel gástrico: disminuyen el número de células parietales y la longitud de las glándulas gástricas así como el número de mitocondrias por célula (147) pero aumentan la densidad de las células que contiene histamina aunque disminuyen las fibras nerviosas intramurales que contiene el factor liberador de gastrina (148).

El nervio vago no inerva directamente las células de la mucosa gástrica; de hecho, las terminales nerviosas del nervio vago finalizan a nivel del plexo miénterico gástrico que actuaría como un transductor intermediario de las acciones del nervio vago y son las terminaciones nerviosas de este plexo las que actúan sobre la mucosa. En ausencia de la estimulación vagal, este plexo cesaría de actuar con lo que las células de la mucosa gástrica no responden a los estímulos para la liberación de ácido (146, 149, 150). Con esta distribución de la inervación cabría plantearse si la regeneración nerviosa detectada corresponde al plexo miénterico y no al propio nervio vago. Son varias las razones que apoyan el hecho de que la regeneración detectada corresponde al nervio vago: en primer lugar, en la metodología del análisis histológico todas las muestras de tejido gástrico se obtuvieron de la pared anterior del estómago a un nivel que microscópicamente mostrara la zona intervenida según las tres técnicas así como la zona gástrica

proximal y distal a la misma; así, los muñones nerviosos proximales se identifican como pertenecientes a filetes nerviosos la mayoría de las veces con una trayectoria longitudinal y no formando un plexo y relacionando la zona intervenida con los mismos en la búsqueda de regeneración nerviosa. En segundo lugar, no se incluyó en el análisis la mucosa gástrica que es precisamente donde las terminaciones vagales no llegan. Finalmente, se correlacionó la producción de ácido con la presencia o ausencia de regeneración y dicha relación fue compatible con la presencia de regeneración, cuando esta se produjo, en un número suficiente de casos como para atribuírsela a la recuperación de la función inervadora del vago. Por tanto, la detección de regeneración nerviosa fue del nervio vago.

El análisis inmunohistoquímico para detectar la proteína S 100 permite detectar esta sustancia en las células de Schwann. Estas células son esenciales en los fenómenos de regeneración nerviosa y establecen los conductos para los axones que se regeneran. Aunque la mayoría de las fibras nerviosas en el estómago de la rata y del nervio vago en particular son amielínicas este hecho solo implica que las células de Schwann no forman mielina en estos nervios pero no implica que no estén presentes más si hay fenómenos de regeneración. Por tanto la detección de la proteína S 100 es en definitiva la detección de la célula de Schwann allí donde teóricamente se está produciendo la regeneración.

La muestra tisular para el análisis histológico e inmunohistoquímico se obtuvo de la pared gástrica anterior. La inervación de la cara posterior pudo en teoría afectar la interpretación de la regeneración nerviosa por un lado y por otro afectar los resultados de secreción ácida puesto que la mucosa de la cara posterior gástrica también segrega ácido. Este problema potencial se evitó realizando una vagotomía troncular posterior a todas las ratas con lo cual la posibilidad de que fibras nerviosas de la cara posterior del estómago interfirieran con el análisis fue eliminada. Pero es que además, la inervación del estómago de la rata en lo que al vago se refiere es ipsilateral con el vago anterior y el vago posterior inervando las correspondientes caras gástricas sin que exista solapamiento en la inervación de ambas (151). La vagotomía troncular posterior eliminó asimismo la producción ácida de la cara posterior gástrica con lo que la medición de la misma no fue afectada por la secreción de la mucosa de esta porción posterior del estómago.

Las ventajas inmediatas de la VCO se traducen en primer lugar en dejar la inervación vagal del antro eliminando así la necesidad de procedimientos de drenaje, el tracto gastrointestinal no es abierto con lo cual no hay fuente de posibles infecciones y no se dejan líneas de sutura y por tanto no hay peligro de dehiscencia de las mismas.

Con esta intervención se produce una inhibición de la fase cefálica de la secreción ácida y de las interacciones de la acetilcolina con sus diversos receptores a nivel de la célula parietal así como su papel en la estimulación de la liberación de histamina y sus efectos sobre la liberación de gastrina. La secreción ácida basal se reduce en un 80 a 90% durante las primeras semanas tras realizar la vagotomía de células oxínticas (VCO) (152-154) y con el paso de los meses llega a una reducción del 70-80% para mantenerse después estable en dichos niveles (155-157). La secreción ácida máxima inducida por pentagastrina se reduce hasta un 80% después de VCO (153, 154) para llegar a niveles del 50% un año después y mantenerse estable (154, 156-158). La VCO como las otras formas de vagotomía altera la acción de la acetilcolina sobre la liberación de gastrina conduciendo a una eliminación de las vías vagales inhibitorias y a una elevación de la gastrina circulante. El efecto neto de la VCO sobre la secreción de bicarbonato en el estómago es el de no afectarlo quedando su secreción intacta.

Los resultados clínicos de la VCO se analizan estudiando la mortalidad, morbilidad y recurrencia de la enfermedad tras dicha intervención quirúrgica. La mortalidad tras VCO es muy baja variando entre el 0.3 al 0.8% según las diferentes series (133, 159-163). En cuanto a la morbilidad,

analizada basándonos en los criterios de Visick, un 80 a 100% de los pacientes muestran un grado I-II de Visick (160, 164-167) lo cual es expresión de menos efectos postoperatorios de diarrea, dumping y pérdida de peso así como la eliminación del reflujo biliar al estar el antro preservado anatómicamente.

El último parámetro a analizar es el de la recurrencia de la úlcera tras VCO que varía según las series entre tasas tan bajas como el 1.5% y tan altas como el 30%. Asimismo, las úlceras de localización pilórica o prepilórica muestran un índice de recurrencia mayor que las de otras localización duodenal (168-172). El factor más importante implicado cuando existen altas de recurrencia ulcerosa es la realización de una vagotomía incompleta y por tanto el cirujano que realizó la intervención (173, 174). De hecho, en centros donde se utiliza una técnica correcta por equipos habituados a este tipo de intervención, la recurrencia oscila entre el 2 y el 10%(133, 175-179). Otra hipótesis que explicaría la recurrencia tras VCO es la regeneración de las fibras vagales que reinervarían la masa de células oxínticas (180).

La VCO también ha sido utilizada en el tratamiento de las complicaciones de la úlcera duodenal como la perforación y la hemorragia. En el caso de la perforación y en pacientes seleccionados, la adición de VCO al cierre simple de la perforación se traduce en una recurrencia de la úlcera significativamente inferior a si solo se practica el cierre simple con similar morbimortalidad (181-185). Asimismo, el uso de VCO en las hemorragias por úlcera duodenal en pacientes seleccionados más ligadura del vaso sangrante se asocia a bajas tasas de resangrado así como a índices de recurrencia de la úlcera también bajos (186, 187).

La VCO es la técnica quirúrgica de elección para el tratamiento electivo de la úlcera duodenal. Asimismo, tiene un papel importante en el tratamiento de las complicaciones de la misma. Sin embargo, desde la introducción de los fármacos antagonistas H₂ y de los inhibidores de la bomba de protones, el uso de esta técnica para el tratamiento electivo de la úlcera duodenal ha disminuido dramáticamente reservándose su uso para el tratamiento de las complicaciones de la úlcera y de aquellas refractarias al tratamiento médico.

En el grupo de la VCO, la técnica consigue una disminución significativa de la secreción ácida al medir el pH en el postoperatorio y compararlo con el pH antes de la intervención. Transcurridos 100 días se recupera la secreción ácida que es significativamente superior a la del momento postoperatorio y similar a los valores obtenidos en el preoperatorio. Todas las ratas sometidas a la técnica VCO presentan fenómenos de regeneración vagal y de hecho es el grupo que más regenera en cuanto a número total de ratas comparado con la ST y la GTL. Estos hallazgos se correlacionan con experiencias similares en ratas utilizando la técnica VCO (188-190). Joffe (188, 189) tras aplicar la técnica VCO en ratas comprueba que todas muestran fenómenos de regeneración vagal a partir de la octava semana tras la intervención y que dicha regeneración va acompañada de la recuperación de la secreción ácida al compararla con los niveles de la misma en el preoperatorio. Lopez-Cantarero por su parte (190) demuestra dicha regeneración en el 50% de las ratas sometidas a VCO y una concomitante recuperación de la secreción ácida en las mismas. Nanobashvili (191) aunque no específicamente para la técnica VCO comprueba que la regeneración del vago se produce si a la vagotomía troncular anterior se le añaden procedimientos de plastia nerviosa que mantengan la inervación específica del antro. En nuestro grupo de ratas sometidas a VCO la regeneración afecto a todas las ratas y fue seguida de una recuperación significativa de la secreción ácida gástrica. De hecho, cuando se aplican técnicas adicionales para prevenir la regeneración vagal tras VCO en la rata como la implantación de barreras mecánicas en el muñón nervioso proximal tras realizar

la vagotomía (190, 192, 193), no solo se previene la regeneración nerviosa si no que se mantiene la menor producción de ácido en el tiempo. Por tanto, no solo se produce la regeneración del vago pero además esta reinerva la masa de células parietales lo que se traduce en una recuperación de la secreción ácida por parte de la misma.

En el humano la recurrencia de la enfermedad ulcerosa tras VCO ha sido atribuida mayoritariamente a que la vagotomía de células oxínticas ha sido incompleta bien por la poca experiencia del cirujano con la técnica (194, 195) bien por las propias variaciones anatómicas del nervio vago que harían difícil el hacer uniforme la aplicación de la misma (196, 197). Otros argumentos están menos contrastados o no claramente demostrados como que en realidad la VCO no denerva todo el vago y se hace necesario extender las áreas de vagotomía (198), que hay más recurrencia si no se asocia piloroplastia a la VCO (199, 200), la eliminación de un factor inhibidor de la secreción ácida con la propia vagotomía (201) o el estado previo a la intervención de hipersecreción ácida (202). En el humano, la regeneración del vago como causa de recurrencia de la enfermedad se menciona a nivel de hipótesis y desde luego no ha sido demostrado. En nuestro grupo de ratas los resultados de secreción ácida en los diferentes momentos en que es medida indican que la técnica es inicialmente

efectiva en reducir la secreción ácida y por tanto que fue correctamente aplicada. La rata además no muestra la variación anatómica del vago presente en el humano. Por tanto, la regeneración nerviosa se produce tras la VCO correctamente aplicada y se traduce en la recuperación de la secreción ácida.

La introducción del abordaje laparoscópico para las intervenciones quirúrgicas de la cavidad abdominal hizo que varios autores se plantearan la realización de la VCO por esta vía. Así, Weerts (203) y Cuschieri (204) han realizado esta técnica por vía laparoscópica pero encontraron que es una técnica muy lenta y laboriosa, de larga duración y de difícil realización por esta vía de abordaje. Kakhouda (205) realiza por primera vez la seromiotomía anterior más vagotomía troncular posterior por vía laparoscópica aunque reduciendo la amplitud de la seromiotomía hasta el cardias sin llegar a la cara anterior distal del esófago como en la descripción original de Taylor. La intervención duraba menos tiempo, era más fácil de realizar técnicamente y los resultados similares a la VCO considerando sin embargo el menor número de pacientes y el menor tiempo de seguimiento. Para Azagra (206) la técnica de Taylor sea por vía abierta o laparoscópica ofrece sin embargo grandes ventajas: es simple, fácil y reproducible; más fácil de realizar en el obeso; evita la disección del hiato frenoesofágico evitando secuelas de disfagia o reflujo; evita el abordaje de la cara posterior del estómago; evita las

variantes anatómicas del nervio vago y evita la disección del epiplon menor fuente de hematomas postoperatorios y de aunque rara la posible necrosis isquémica de la curvadura menor del estómago.

Por tanto, desde su introducción por Taylor la seromiotomía anterior es una técnica de vagotomía que ha ido ganando aceptación sobre todo después de la aparición de la cirugía laparoscópica. Los defensores de esta técnica se basan en que es más fácil de realizar y consume menos tiempo, no se ve influenciada por las variaciones anatómicas del nervio vago en cuanto al objetivo de denervación que persigue y elimina la necesidad de disección de la zona distal del esófago así como el riesgo de necrosis de la curvadura menor del estómago (207). Además, depende menos de la habilidad del cirujano por lo que no está tan sujeta a las variaciones del mismo y es más fácil de hacer por vía laparoscópica que la VCO (208, 209). En cuanto a los resultados a largo plazo sobre todo en lo que al índice de recurrencia de la enfermedad ulcerosa se refiere los seguimientos son menores que para la VCO. Las series con un número de pacientes significativo y seguimiento más prolongado se sitúan en los 5 años con un índice de recurrencia de la enfermedad ulcerosa duodenal entre el 3 y el 14% (210, 211).

En el grupo de ratas dónde se aplicó la ST, la técnica consigue una disminución significativa de la secreción ácida al medir el pH en el postoperatorio y

compararlo con el pH antes de la intervención. Transcurridos 100 días se recupera la secreción ácida que es significativamente superior a la del momento postoperatorio y similar a los valores obtenidos en el preoperatorio. En total fueron 7(58%) las ratas sometidas a la técnica ST que presentaron fenómenos de regeneración vagal y de hecho es el segundo grupo que más regenera en cuanto a número total de ratas detrás de la VCO. Los resultados de secreción ácida en los diferentes momentos en que es medida indican que la técnica es inicialmente efectiva en reducir la secreción ácida pero la secreción ácida retorna a niveles similares a los del preoperatorio y superiores a los conseguidos en el postoperatorio inmediato aun cuando no todas las ratas del grupo ST presentan regeneración vagal. Analizando por separado las ratas que regeneran el vago y las que no se observa en el grupo que regenera que el pH postoperatorio a pesar de ser mayor que el pH antes de la intervención no lo es de forma estadísticamente significativa por lo que la vagotomía en este grupo no fue completa o efectiva. Este hecho posiblemente influyó que existiera más regeneración puesto que la sección nerviosa inicial no fue totalmente adecuada y que el pH a los 100 días fuera estadísticamente inferior al del momento postoperatorio resultado de la propia vagotomía incompleta y de la regeneración nerviosa.

En las 5 ratas que no regeneraron por el contrario la ST fue efectiva inicialmente en reducir la secreción ácida de forma significativa lo cual indica que esta técnica

correctamente aplicada logra una vagotomía completa y que esta a su vez hace que la regeneración nerviosa no se presente. Sin embargo, al comparar la secreción ácida en los diferentes momentos en que se midió entre el grupo que regenera y el que no se observa que no hay diferencias significativas en el nivel de secreción ácida después de la intervención y a los 100 días a pesar de que en los dos momentos la tendencia es hacia una secreción ácida menor en el grupo que no regenera; más aun, en el grupo que no regenera la producción ácida a los 100 días a pesar de ser menor no lo es de forma estadísticamente significativa comparada con la del preoperatorio. Por lo tanto a pesar de lograrse una vagotomía inicialmente efectiva y a pesar de no existir regeneración vagal ello no se traduce en un mantenimiento de una menor secreción ácida con el paso de los días.

La ST por tanto no logra una vagotomía efectiva en más de la mitad de los casos y presenta fenómenos de regeneración vagal posiblemente en relación con dicha inefectividad inicial y ello se traduce en la ausencia de éxito a la hora de mantener niveles menores de producción ácida en el tiempo; cuando es efectiva inicialmente no presenta regeneración nerviosa pero tampoco mantiene una menor secreción ácida a los 100 días lo cual indica que la técnica no es adecuada para el fin con se aplica independientemente de que exista o no regeneración nerviosa. Esto podría ser debido a que en este grupo que no regenera se produjera

una regeneración vagal lo suficientemente intensa como para afectar la secreción ácida pero no así como para ser detectada histológicamente o que la superficie de estómago denervada a pesar de haberse realizado de forma correcta no haya sido lo suficientemente amplia. A pesar de ello, la regeneración influye pero de forma no estadísticamente significativa en que la secreción ácida sea mayor en el grupo de ratas que la presenta.

Por tanto, la técnica de la ST fue la única que no logró una denervación efectiva tras ser aplicada en todos los casos lo cual contrasta con los hallazgos en el humano dónde es más fácil de realizar y consigue la vagotomía al menos de forma tan efectiva como la VCO (212). Es precisamente en este grupo en el que se objetivan los fenómenos de regeneración vagal lo cual se puede explicar por no haberse logrado una buena denervación desde el principio. La secreción ácida se ve afectada por esta regeneración siendo menor en el grupo que no regenera que en el que sí lo hace aunque esta diferencia no alcanza significación estadística. La alta incidencia de denervación inadecuada inicial y la ausencia de significación estadística en las diferencias de la secreción ácida entre el grupo que regenera y el que no transcurridos los 100 días podrían explicarse por la presencia de regeneración no detectable histológicamente en el grupo que no regenera o porque la superficie de la cara anterior del estómago sometida a sermiotomía no fue lo

suficientemente amplia. Cuando la técnica es efectiva de forma inicial no presenta regeneración vagal en la zona gástrica donde se realiza.

La técnica de la gastrectomía lineal anterior para el tratamiento de la úlcera duodenal comenzó a ser la de elección para algunos autores como Gomez-Ferrer (139) sobre todo por el mayor desarrollo de la cirugía laparoscópica y porque esta cirugía empezó a aplicarse en las complicaciones de la enfermedad ulcerosa sobre todo la perforación donde se propugna que esta técnica es más fácil de realizar siguiendo la vía endoscópica que la VCO y la ST (213, 214). Al ser de más reciente introducción los resultados a largo plazo no están tan bien establecidos. En un estudio multicéntrico aplicando esta técnica con un seguimiento medio de 2 años los índices de recurrencia se sitúan en el 1% (215). La técnica de la GTL por otro lado no goza de popularidad unánime en su aplicación ni tan siquiera como alternativa a la VCO sobre todo porque conlleva la realización de una gastrectomía lo cual iría contra el principio básico de las vagotomías selectivas (216).

Al igual que con la técnica de la ST, el bajo número de pacientes y el corto periodo de seguimiento no permiten sacar conclusiones acerca de su efectividad en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad ulcerosa pero su atractivo reside en que es teóricamente más fácil de realizar mediante el abordaje por vía laparoscópica.

En el grupo de ratas donde se realizó la GTL, la técnica consigue una disminución significativa de la secreción ácida al medir el pH en el postoperatorio y compararlo con el pH antes de la intervención. Transcurridos 100 días se recupera la secreción ácida que es significativamente superior a la del momento postoperatorio y similar a los valores obtenidos en el preoperatorio. En total fueron solo 2(20%) las ratas sometidas a la técnica GTL que presentaron fenómenos de regeneración vagal siendo el grupo que menos regenera de todos. Los resultados de secreción ácida en los diferentes momentos en que es medida indican que la técnica es inicialmente efectiva en reducir la secreción ácida pero la secreción ácida retorna a niveles similares a los del preoperatorio y superiores a los conseguidos en el postoperatorio inmediato aun cuando fueron pocas las ratas del grupo que presentaron regeneración vagal. Analizando por separado las ratas que regeneran el vago y las que no se observa en el grupo que regenera que el pH postoperatorio es mayor que el pH antes de la intervención de forma

estadísticamente significativa por lo que la vagotomía en este grupo fue completa o efectiva. La regeneración nerviosa en este grupo se traduce en una media de pH a los 100 días claramente inferior a la del postoperatorio por lo que en principio la regeneración fue lo suficientemente intensa como para afectar la secreción ácida aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística.

En las 10 ratas que no regeneraron la GTL fue también efectiva inicialmente en reducir la secreción ácida de forma significativa lo cual indica que esta técnica logra una vagotomía completa en todos los casos. Sin embargo, al analizar el pH a los 100 días este es inferior al del postoperatorio de forma estadísticamente significativa luego a pesar de no existir regeneración los niveles de secreción ácida vuelven a ser mayores y de forma significativa con respecto a los del postoperatorio y similares a los del preoperatorio. La ausencia de regeneración influyo aunque no de forma significativa en una menor producción ácida. De hecho, al comparar el pH a los 100 días entre las ratas que regeneraron y las que no las que regeneraron muestran un pH claramente inferior a las que no aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística. La menor tendencia a la regeneración del grupo GTL se traduce en un nivel de producción ácida menor mantenida en el tiempo pero sin alcanzar significación estadística.

La GTL por tanto logra una vagotomía efectiva en todos los casos y presenta fenómenos de regeneración vagal en pocos casos y ello se traduce en niveles menores de producción ácida en el tiempo sin alcanzar significación estadística. La ausencia de significación estadística podría ser debida a que en este grupo se produjera una regeneración vagal lo suficientemente intensa como para afectar la secreción ácida pero no así como para ser detectada histológicamente aunque dadas las pocas ratas que regeneran de forma demostrable esto es poco probable o que la superficie de estómago gastrectomizada no hubiera sido lo suficientemente amplia. Naturalmente, podría pensarse que la regeneración y la producción de ácido son cuestiones independientes sin que se influyan mutuamente; esto es poco probable dado que en el grupo donde se detecta la regeneración aparece como el único factor diferente que explicaría aunque de forma no estadísticamente significativa que la secreción ácida sea mayor en el grupo de ratas que la presenta tanto al compararla con los niveles de secreción en el postoperatorio como con la producción ácida en el grupo que no regenera.

Por tanto, la GTL logra una denervación efectiva en todos los casos y es la que menor fenómenos de regeneración vagal presenta. La regeneración afecta la producción ácida pero sin alcanzar significación estadística. Este último hecho

podría explicarse porque la superficie de estómago gastrectomizada no haya sido lo suficientemente amplia.

En las dos técnicas previamente discutidas no se alcanza significación estadística en las diferencias de producción ácida entre las ratas que regeneran y las que no aunque de forma constante las medias de pH en los grupos que regeneran son menores que en los que no. Ello plantea dos cuestiones, una ya apuntada, que radica en que la superficie de estómago denervada (bien por seromiotomía, bien por gastrectomía) no fue lo suficientemente amplia; la otra, consiste en analizar la verdadera relación entre la presencia de regeneración detectada histológicamente y la reinervación de la masa parietal que sería el hecho efectivo final que sí afectaría la producción de ácido. La presencia de regeneración puede no traducirse en niveles similares de reinervación lo cual explicaría la influencia en la producción ácida pero la ausencia de significación estadística.

Comparando las ratas de los tres grupos que regeneraron se observa que todas muestran un retorno a una mayor secreción ácida sin que la comparación entre los tres grupos muestre mayor producción en uno u otro de forma estadísticamente

significativa. Cuando se objetiva la regeneración vagal hay mayor producción de ácido sin que existan diferencias significativas según la técnica de vagotomía aplicada. En este sentido, es importante recalcar que la GTL fue la técnica que menos casos de regeneración vagal presentó seguida de la ST y de la VCO.

Las ratas de los dos grupos en que se detectó ausencia de regeneración mostraron también un retorno a niveles de secreción ácida estadísticamente similares a los del preoperatorio por lo que a pesar de no existir la regeneración nerviosa la producción ácida fue mayor. La GTL no obstante logró una mayor reducción de la secreción ácida que la ST a los 100 días. Por tanto, ambas técnicas se diferencian en su capacidad de afectar la producción ácida.

De forma constante y significativa la GTL logra una menor producción ácida globalmente a los 100 días que la VCO y la ST; asimismo, la GTL que no regenera consigue y de forma significativa una menor producción ácida a los 100 días que la ST que no regenera; la GTL que no regenera muestra de forma estadísticamente significativa una menor producción ácida que la VCO que regenera y que la ST que regenera. Por tanto, la presencia de regeneración influye

en que la producción ácida sea comparativamente mayor al comparar la ST y la VCO que regeneran con la GTL que no lo hace; estas diferencias no se detectan entre la VCO que regenera y la ST que no regenera que presentan pH a los 100 días similares. Por tanto, la GTL se muestra como una técnica superior al presentar menor incidencia de regeneración y al tener dicha ausencia de regeneración una repercusión en la secreción ácida con respecto a los otros dos grupos.

La ST que no regenera tiene menor producción de ácido que la GTL que regenera y de forma estadísticamente significativa resaltando de nuevo la influencia de la regeneración en una mayor producción de ácido sobre todo cuando aparece en una técnica dónde es poco frecuente la regeneración como ocurre en la GTL y comparándola con otra como la ST propensa a que la realización de la técnica tenga dificultad para conseguir una vagotomía completa.

La comparación entre los tres grupos de ratas relacionando la producción de ácido con la presencia o ausencia de regeneración vagal muestra como esta última

influye en la secreción y como según la técnica y la incidencia de regeneración nerviosa que presente así se afecta la producción ácida.

CONCLUSIONES

1.- Los tres tipos de vagotomía son inicialmente efectivos a la hora de reducir la secreción ácida de forma estadísticamente significativa.

2.- En los tres grupos hay un retorno de la secreción ácida a los 100 días de forma estadísticamente significativa.

3.- El grupo VCO es el que más regenera, seguido del grupo ST y en último lugar del GTL.

4.- En las ratas del grupo VCO que regeneran la vagotomía es efectiva de forma estadísticamente significativa y la regeneración conlleva un retorno de la secreción ácida de forma estadísticamente significativa.

5.- En las ratas del grupo ST que regeneran la vagotomía no es efectiva de forma estadísticamente significativa y la secreción ácida a los 100 días aumenta de forma estadísticamente significativa lo cual podría estar influenciado por no haber realizado una vagotomía completa inicialmente y por la propia regeneración nerviosa.

6.- En las ratas del grupo GTL que regeneran la vagotomía es efectiva de forma estadísticamente significativa pero a los 100 días la media de pH es menor pero sin significación estadística lo cual indicaría que a pesar de existir regeneración esta no ha sido lo suficientemente intensa como para afectar la secreción ácida de forma estadísticamente significativa.

7.- Todas las ratas del grupo VCO regeneran y por tanto ninguna rata queda para analizar dentro del grupo que no regenera.

8.- En el grupo ST que no regenera la vagotomía fue efectiva de forma estadísticamente significativa.

9.- En el grupo ST que no regenera la secreción ácida a los 100 días es mayor pero de forma no estadísticamente significativa lo cual indicaría que al no regenerar el vago la secreción ácida a los 100 días es comparable a la del postoperatorio.

10.- En el grupo GTL que no regenera la vagotomía fue efectiva de forma estadísticamente significativa.

11.- En el grupo GTL que no regenera la secreción ácida a los 100 días es mayor de forma ES por lo que a pesar de no existir regeneración hay una recuperación de la secreción estadísticamente significativa.

12.- En el grupo ST las ratas que muestran regeneración y las que no tienen un pH postoperatorio no estadísticamente significativo al compararlos indicando un grado de vagotomía similar en ambos aunque las que no regeneran tienen una tendencia a un pH menor que de ser significativo indicaría una vagotomía más efectiva en dicho grupo.

13.- En el grupo ST las ratas que muestran regeneración y las que no tienen un pH a los 100 días no estadísticamente significativo al compararlos indicando de que exista o no regeneración las diferencias en los niveles de producción ácida no son significativas aunque existe una tendencia a que las ratas que regeneran tengan un pH menor a los 100 días.

14.- En el grupo GTL las ratas que muestran regeneración y las que no tienen un pH postoperatorio no estadísticamente significativo al compararlos indicando un grado de vagotomía similar en ambos aunque las que no regeneran tienen una tendencia a un pH menor.

15.- En el grupo GTL las ratas que muestran regeneración y las que no tienen un pH a los 100 días no estadísticamente significativo al compararlos indicando de que exista o no regeneración las diferencias en los niveles de producción ácida no son significativas aunque existe una tendencia a que las ratas que regeneran tengan un pH menor a los 100 días.

16.- Las ratas son comparables en el nivel de producción de ácido en los tres grupos antes de la intervención.

17.- El nivel de reducción de la secreción ácida es similar con las tres técnicas de vagotomía.

18.- La VCO y la ST mantienen un nivel similar de producción de ácido a los 100 días.

19.- La VCO y la GTL se diferencian de forma estadísticamente significativa con la GTL teniendo un nivel de producción de ácido significativamente menor que la VCO.

20.- La ST y la GTL se diferencian de forma estadísticamente significativa con la GTL teniendo un nivel de producción de ácido significativamente menor que la ST.

21.- En las ratas que regeneran no hubo diferencias significativas en la situación preoperatoria de las ratas.

22.- En las ratas que regeneran no hubo diferencias significativas en la efectividad de la vagotomía de los tres grupos a la hora de disminuir la producción de ácido.

23.- En las ratas que regeneran no hubo diferencias significativas en el pH a los 100 días de forma que todas las ratas que regeneraron mantuvieron un nivel de producción de ácido similar.

24.- Las ratas de los dos grupos que no regeneraron tenían una situación similar preoperatoria antes de la intervención y un grado similar de reducción de la secreción ácida tras la misma con las dos técnicas.

25.- La GTL que no regenera presenta un nivel de producción de ácido significativamente inferior a la ST que no regenera indicando una mayor efectividad de la GTL en lograr una menor secreción ácida gástrica.

26.- Los grupos que regeneran y los que no muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre la VCO que regenera y la ST y la GTL que no regenera en cuanto al pH preoperatorio ni el pH postoperatorio indicando situación similar de las ratas antes de la intervención y similar grado de reducción de la secreción ácida entre ellos.

27.- La ST que no regenera logra un nivel de secreción ácida similar a la VCO que regenera a los 100 días pero la GTL que no regenera mantiene un nivel de secreción ácida estadísticamente significativa menor que la VCO que regenera a los 100 días; por tanto, a pesar de no regenerar, la ST logra un nivel de secreción ácida similar a la VCO que regenera pero la GTL que no regenera mantiene un nivel de secreción ácida estadísticamente significativa menor que la VCO que regenera.

28.- La ST que regenera presenta un pH preoperatorio mayor que el correspondiente a la GTL que no regenera y con significación estadística; el significado de las diferencias en el pH preoperatorio, único momento en que se da, puede atribuirse a que las condiciones de las ratas en ambos grupos no fue similar; lo cierto es que no parece que dicha diferencia, dados los resultados en los grupos anteriores, tenga influencia a la hora de analizar la secreción ácida posterior.

29.- El pH postoperatorio de la ST que regenera es menor que el correspondiente de la GTL que no regenera de forma estadísticamente significativa indicando una mayor efectividad de la GTL en conseguir una reducción de la secreción ácida o una vagotomía incompleta de la ST.

30.- A los 100 días, la GTL que no regenera mantiene un nivel de secreción ácida menor que la ST y estadísticamente significativa.

31.- La GTL que regenera en comparación con la ST que no regenera muestra pH pre y postoperatorios con diferencias no estadísticamente significativas indicativos de una situación similar preoperatoria y de una vagotomía efectiva o comparable en ambas.

32.- A los 100 días la GTL que regenera muestra un pH significativamente inferior que la ST que no regenera indicativo de una mayor recuperación de la secreción ácida debido a la regeneración en el grupo GTL que regenera.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- **Hogben CAM, Kent TH, Woodward PA, Sill AJ.** Quantitative histology of the gastric mucosa: Man, dog, cat, guinea pig, and frog. *Gastroenterology* 1974; 67: 1143-1154.
- 2.- **Lucey MR, Yamada T.** Biochemistry and physiology of gastrointestinal somatostatin. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 55-13S.
- 3.- **Chuang CN, Chen MCY, Soll AH.** Gastrin-histamine interactions: direct and paracrine elements. *Scand J Gastroenterol* (Suppl) 1991; 26 (Suppl 180): 95-103.
- 4.- **Sundler F, Ekblad E, Håkanson R.** The neuroendocrine system of the gut-an update. *Acta Oncol* 1991; 30: 419-427.
- 5.- **Solcia E, Rindi G, Silini E, Villani L.** Enterochromaffin-like (ECL) cells and their growths: relationships to gastrin, reduced acid secretion and gastritis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1993; 7: 149-165.
- 6.- **Grundy D, Seratcherd T.** Sensory afferents from the gastrointestinal tract. In: Schultz SG, ed. *Handbook of physiology*. The gastrointestinal system. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1989; 593-620.
- 7.- **Keast JR, Furness JB, Costa M.** Distribution of certain peptide-containing nerve fibres and endocrine cells in the gastrointestinal mucosa in five mammalian species. *J Comp Neurol* 1985; 236: 403-422.
- 8.- **Shamburck RD, Schubert ML.** Control of gastric acid secretion. *Gastroenterol Clin North Am* 1992; 21: 527-550.
- 9.- **Walsh JH.** Gastric secretion. In: Kelley WN, ed. *Textbook of internal medicine*. Philadelphia: JB Lippincott, 1989; 437-442.
- 10.- **Walsh JH.** Peptides as regulators of gastric acid secretion. *Annu Rev Physiol* 1988; 50: 41-63.
- 11.- **Berglindh TE.** The mammalian gastric parietal cell in vitro. *Annu Rev Physiol* 1984; 46: 377-392
- 12.- **Black JW, Duncan WAM, Durant CJ, Gancilin CR, Parsons ME.** Definition and antagonism of histamine H2 receptors. *Nature* 1972; 236: 385-390.
- 13.- **Prinz C, Kajimura M, Scott D, Mercier F, Helander HF, Sachs G.** Histamine secretion from enterochromaffin like cells. *Gastroenterology* 1993; 105: 459-461

- 14.- Cabero JL, Grapengiesser E, Gylfe E, Li ZQ, Mardh S. Effects of gastrin on cytosolic free Ca²⁺ in individual, acid-secreting rat parietal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 1097-1102.
- 15.- Roche S, Bali JP, Magous R. Receptor-operated Ca²⁺ channels in gastric parietal cells: gastrin and carbachol induce Ca²⁺ influx in depleting intracellular Ca²⁺ stores. *Biochem J* 1993; 289: 117-124.
- 16.- Abrahamse SL, Bindeis RJ, Van Os CH. The colon carcinoma cell line CACO-2 contains a proton potassium ATPase that contributes to intracellular pH regulation. *Pflugers Arch* 1992; 421: 591-587.
- 17.- Pfeiffer A, Rochlitz A, Noelke B, Tacke R, Moser U, Mutschier E, Lanibrecht G. Muscarinic receptors mediating acid secretion in isolated rat gastric parietal cells are of the M3 subtype. *Gastroenterology* 1990; 98: 218-222.
- 18.- Sachs G, Chang HH, Rabon E, Schackman R, Lewin M, Saccomani G. A non electrogenic H pump in plasma membranes of hog stomach. *J Biol Chem* 1976; 251: 7690-7698.
- 19.- Helander HF, Hirschowitz BI. Quantitative ultrastructural studies on gastric parietal cells. *Gastroenterology* 1973; 63: 951-961.
- 20.- Smolka A, Helander HF, Sachs G. Monoclonal antibodies against gastric H,K ATPase. *Am J Physiol* 1983; G589-G596.
- 21.- Scott D, Helander HF, Hersey SJ, Sachs G. The site of acid secretion in the mammalian parietal cell. *Biochem Biophys Acta* 1993; 1146: 73-80.
- 22.- Sekiguchi M, Nagaya H, Satoh H, Shino A. Localisation of a proton pump inhibitor lansoprazole in the gastric mucosa of rat: an autoradiographic study. *Acta Histochem Cytochem* 1992; 25: 405-410.
- 23.- Hall K, Perez G, Sachs G, Rabon E. Identification of H,K ATPase heterodimers. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1077: 173-179.
- 24.- Maeda M, Oshiman K-I, Tamura S, Futai M. Human gastric H⁺,K⁺-ATPase gene. *J Biol Chem* 1989; 265: 9027-9032
- 25.- Horisberger JD, Jaunin P, Reuben MA, Lasater LS, Chow DC, Forte JG, Sachs G, Rossier BC, Geering K. The H⁺,K⁺-ATPase 6 subunit can act as a surrogate for the 8 subunit of Na,K pumps. *J Biol Chem* 1991; 266:19131-19134

- 26.- **Chow DC, Browning CM, Forte JG.** Gastric H⁺,K⁺-ATPase activity is inhibited by reduction of disulfidebonds in beta-subunit. *Am J Physiol* 1992; 263: C39-C46
- 27.- **Wallmark B, Stewart HB, Rabon E, Saccomani G, Sachs G.** The catalytic cycle of the gastric H⁺,K⁺-ATPase. *J Biol Chem* 1980; 255: 5313-5319
- 28.- **Stewart HB, Wallmark B, Sachs G.** The interactions of H and K with the partial reactions of the H⁺,K⁺-ATPase. *J Biol Chem* 1981; 259: 11861-11867
- 29.- **Obrink KJ.** Histamine and gastric acid secretion. A review. *Scand J Gastroenterol* (Suppl) 1991; 180: 4-8.
- 30.- **Pfeiffer A, Rochlitz H, Noelke B, Tacke R, Moser U, Mutschler E, Lambrecht G.** Muscarinic receptors mediating acid secretion in isolated rat gastric parietal cells are of M3 type. *Gastroenterology* 1990;98:218-222.
- 31.- **Sandvik AK, Kleveland PM, Waldum HL.** Muscarinic M2 stimulation releases histamine in the totally isolated, vascularly perfused rat stomach. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1049-1056.
- 32.- **Hallgren R, Landelius J, Fjelistrom K, Lundqvist G.** Gastric acid secretion in uraemia and circulating levels of gastrin, somatostatin, and pancreatic polypeptide. *Gut* 1979; 20: 763-768.
- 33.- **Lloyd KCK, Raybould HE, Walsh JH.** Cholecystokinin inhibits gastric acid secretion through type "A" cholecystokinin receptors and somatostatin in rats. *Am J Physiol* 1992; 263: G287-G292.
- 34.- **Guo Y, Singh P, Gomez G, Greeley GH Jr, Thompson JC.** Effect of peptide YY on cephalic, gastric, and intestinal phases of gastric acid secretion and on the release of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology* 1987; 92: 1202-1208.
- 35.- **Raybould HE, Taché Y.** Cholecystokinin inhibits gastric motility and emptying via a capsaicin-sensitive vagal pathway in rats. *Am J Physiol* 1988; 255: G242-G246.
- 36.- **Holm L, Perry MA.** Role of blood flow in gastric acid secretion. *Am J Physiol* 1988; 254: G281-G293.
- 37.- **Moody FG.** Gastric blood flow and acid secretion during direct intraarterial histamine administration. *Gastroenterology* 1967; 52: 216-224.

- 38.- **Holm L, Jägare A.** Role of prostaglandins in regulation of gastric mucosal blood flow and acid secretion. *Am J Physiol* 1992; 263: G446-G451.
- 39.- **Raybould HE, Holzer P, Reddy SN, Yang H, Taché Y.** Capsaicin-sensitive vagal afferents contribute to gastric acid and vascular responses to intracisternal TRH analog. *Peptides* 1990; 11: 789-795.
- 40.- **Engel E, Peskoff A, Kauffman GL, Grossman MI.** Analysis of hydrogen ion concentration in the gastric gel mucous gel layer. *Am J Physiol* 1984; 247: G321-G338.
- 41.- **Takeuchi K, Ueshima K, Matsumoto J, Okabe S.** Role of capsaicin-sensitive sensory nerves in acid-induced bicarbonate secretion in rat stomach. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 737-743.
- 42.- **Wolfe MM, Soll AH.** The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med* 1988; 319: 1707-1715.
- 43.- **Lewin MJ, Bado A.** Receptors regulating acid secretion. *Scand J Gastroenterol* (Suppl) 1991; 180: 53-57.
- 44.- **Feldman M, Richardson CT.** Role of thought, sight, smell and taste of food in the cephalic phase of gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology* 1986; 90: 428-433.
- 45.- **Katschinski M, Dahmen G, Reinshagen M, Beglinger C, Koop H, Nustede R, Adler G.** Cephalic stimulation of gastrointestinal secretory and motor responses in humans. *Gastroenterology* 1992 ; 103: 383-391.
- 46.- **Uvnas B.** The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. *Acta Physiol Scand* 1942; 4(Suppl 13): 1-85.
- 47.- **Feldman M, Dickerman RM, McClelland RN, Cooper KA, Walsh JH, Richardson CT.** Effect of selective proximal vagotomy on food-stimulated gastric acid secretion and gastrin release in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology* 1979; 76: 926-931.
- 48.- **Hirschowitz BI, Hutchison GA.** Long-term effects of highly selective vagotomy (HSV) in dogs on acid and pepsin secretion. *Am J Dig Dis* 1977; 22: 81-95.
- 49.- **Konturek SJ, Bielanski W, Solomon TE.** Effects of an antral mucosectomy, L-364, 718 and atropine on cephalic phase of gastric and pancreatic secretion in dogs. *Gastroenterology* 1990; 98: 47-55

- 50.- **Kovacs TOG, Pappas TN, Lawson DC, Walsh JH.** Complete inhibition of sham-feeding stimulated canine acid secretion by a gastrin monoclonal antibody [Abstract]. *Gastroenterology* 1992; 102: A 103.
- 51.- **Taché Y, Vale W, Brown M.** Thyrotropin-releasing hormone CNS action to stimulate gastric acid secretion. *Nature* 1980; 287: 149-151.
- 52.- **Mayer G, Arnold R, Feurle G, Fuchs K, Ketterer H.** Influence of feeding and sham feeding upon serum gastrin and gastric acid secretion in control subjects and duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 703-710.
- 53.- **Feldman M, Richardson CT, Taylor IL, Waish JH.** Effect of atropine on vagal gastrin and pancreatic polypeptide release. *J Clin Invest* 1979; 63: 294-298.
- 54.- **Knutson U, Olbe L, Ganguli PC.** Gastric acid and plasma gastrin responses to sham feeding in duodenal ulcer patients before and after resection of antrum and duodenal bulb. *Scand J Gastroenterol* 1974; 9: 351-356
- 55.- **Hirschowitz BI, Gibson RG.** Augmented vagal release of antral gastrin by 2-deoxyglucose after fundic vagotomy in dogs. *Am J Physiol* 1979; 236: E 173-E 179.
- 56.- **Kovacs TOG, Walsh JH, Maxwell Y, Wong HC, Azuma T, Katt E.** Gastrin is a major mediator of the gastric phase of acid secretion in dogs: proof by monoclonal antibody neutralization. *Gastroenterology* 1989; 97: 1406-1413.
- 57.- **Lloyd KCK, Raybould HE, Taché Y, Walsh JH.** Role of gastrin, histamine, and acetylcholine in the gastric phase of acid secretion in anesthetized rats. *Am J Physiol* 1992; 262: G747-G755.
- 58.- **Peters MN, Walsh JH, Ferrari J, Feldman M.** Adrenergic regulation of distention-induced gastrin release in humans. *Gastroenterology* 1982; 82: 659-663.
- 59.- **Raybould HE, Taché Y.** Capsaicin-sensitive vagal afferent fibers and stimulation of gastric acid secretion in anesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1989; 167: 237-243.
- 60.- **Maxwell V, Eysselein VE, Kleibeuker J, Reedy T, Walsh JH.** Glucose perfusion intragastric titration. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 321-326.
- 61.- **Taylor IL, Byrne WH, Christie DL, Ament ME, Walsh JH.** The effect of individual L-amino acids on gastric acid secretion and serum gastrin and pancreatic polypeptide release in man. *Gastroenterology* 1982; 83: 273-278.

- 62.- **Singer MV, Teyssen S, Eysselein VE.** Action of beer and its ingredients on gastric acid secretion and release of gastrin in humans. *Gastroenterology* 1991; 101: 935-942.
- 63.- **Fordtran JS, Walsh JH.** Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. *J Clin Invest* 1973; 52: 645-657.
- 64.- **Schubert ML, Coy DH, Makhoul GM.** Peptone stimulates gastrin secretion from the stomach by activating bombesin/GRP and cholinergic neurons. *Am J Physiol* 1992; 262: G685-G689.
- 65.- **Ramos EG, Esplugues J, Esplugues JV.** Gastric acid secretory responses induced by peptone are mediated by capsaicin-sensitive sensory afferent neurons. *Am J Physiol* 1992; 262: G835-G839.
- 66.- **Kovacs TOG, Welton M, Miller J, Walsh JH.** Stimulation of gastric acid by intravenous but not by intrajejunal amino acids is gastrin-independent [Abstract]. *Gastroenterology* 1988; 94: A238.
- 67.- **Stern DH, Walsh JH.** Gastrin release in postoperative ulcer patients: Evidence for release of duodenal gastrin. *Gastroenterology* 1973; 64: 363-369.
- 68.- **Kovacs TOG, Lloyd KCK, Miller J, Walsh JH.** Canine gastric acid secretion stimulated by intravenous amino acids is antagonized by histamine H₂-blockers and somatostatin analog, but not by atropine. *Gastroenterology* 1989; 5: A271.
- 69.- **Humphreys GA, Davison JS, Veale WL.** Injection of neuropeptide Y into the paraventricular nucleus of the hypothalamus inhibits gastric acid secretion in the rat. *Brain Res* 1988; 456: 241-248.
- 70.- **Lenz HJ, Klapdor R, Hester SE, Webb VJ, Galyean RF, Rivier JE, Brown MR.** Inhibition of gastric acid secretion by brain peptides in the dog. Role of the autonomic nervous system and gastrin. *Gastroenterology* 1986; 91: 905-912.
- 71.- **Saperas E, Yang H, Taché Y.** Intracisternal interleukin-1 (IL-1) inhibits acid secretion through prostaglandin pathways in conscious rats. *Gastroenterology* 1990;98:A521.
- 72.- **Kalia M, Fuxe K, Hökfelt T, Johansson O, Lang R, Ganten D, Cuello C, Terenius L.** Distribution of neuropeptide immunoreactive nerve terminals within the subnuclei of the nucleus of the tractus solitarius of the rat. *J Comp Neurol* 1984; 222:409-444.

- 73.- **Taché Y, Hamel D, Gunion M.** Inhibition of gastric acid secretion in rats by intracisternal or intrathecal injection of rat corticotropin releasing factor (rCRF). *Dig Dis Sci* 1984; 29: 86S.
- 74.- **Lenz JH, Marvin MR.** Central nervous system actions of endorphin on gastric acid secretion. *Brain Res* 1987; 413: 1-9.
- 75.- **Taché Y, Lesiege D, Goto Y.** Neural pathways involved in intracisternal bombesin-induced inhibition of gastric secretion in rats. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 412-417.
- 76.- **Taché Y, Goto Y, Gunion MW, Vale W, Rivier J, Brown M.** Inhibition of gastric acid secretion in rats by intracerebral injection of corticotropin-releasing factor. *Science* 1983; 222: 935-937.
- 77.- **Saperas E, Yang H, Taché Y.** Interleukin- 1 beta acts at hypothalamic sites to inhibit gastric acid secretion in rats. *Am J Physiol* 1992; 263: G414-G418.
- 78.- **Gunion MW, Taché Y.** Bombesin microinfusion into the paraventricular nucleus suppresses gastric acid secretion in the rat. *Brain Res* 1987; 411: 156-161.
- 79.- **Ishikawa T, Taché Y.** Inhibitory effect of alfa-CGRP microinjected into the dorsal vagal complex on gastric acid secretion in the rats [Abstract]. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 979.
- 80.- **Walsh JH, Richardson CT, Fordtran JS.** pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer subjects. *J Clin Invest* 1975; 55: 462-468.
- 81.- **Debas HT, Walsh JH, Grossman ML.** Mechanisms of release of antral gastrin. In: Thompson JC, ed. *Gastrointestinal hormones, a symposium*. Austin: University of Texas Press, 1975;425-435.
- 82.- **Schubert ML, Edwards NF, Makhlof GM.** Regulation of gastric somatostatin secretion in the mouse by luminal acidity: a local feedback mechanism. *Gastroenterology* 1988; 94: 317-322.
- 83.- **Lloyd KCK, Maxwell Y, Kovacs TOG, Miller J, Walsh JH.** Cholecystokinin receptor antagonist MK-329 blocks intestinal fat-induced inhibition of meal-stimulated gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1992; 102: 131-138.
- 84.- **Orloff SL, Bunnett NW, Wong HC, Walsh JH, Debas HT.** Neural and hormonal mechanisms mediate the enterogastric reflex: a study in intestinal transplants in rats. *Gastroenterology* 1991; 101: 734-742.

- 85.- **Taylor IL.** Distribution and release of peptide YY in dog measured by specific radioimmunoassay. *Gastroenterology* 1985; 88: 731-737.
- 86.- **Rhee JC, Chang TM, Lee KY, Jo YH, Chey WY.** Mechanism of oleic acid-induced inhibition on gastric acid secretion in rats. *Am J Physiol* 1991; 260: G564-G570.
- 87.- **Draviam EJ, Gomez G, Hashimoto T, Miyashita T, Hill FLC, Uchida T, Singh P, Greeley GH Jr, Thompson JC.** Characterization of secretin release in response to food and intraduodenal administration of fat and hydrochloric acid. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 513-519.
- 88.- **Kleibeuker JH, Eysselein VE, Maxwell VE, Walsh JH.** Role of endogenous secretin in acid-induced inhibition of human gastric function. *J Clin Invest* 1984; 73: 526-532.
- 89.- **Orloff SL, Bunnett NW, Walsh JH, Debas HT.** Intestinal acid inhibits gastric acid secretion by neural and hormonal mechanisms in rats. *Am J Physiol* 1992; 262: G165-G170.
- 90.- **Williams PL, Warwick R.** Anatomía del nervio vago. En: *Gray. Anatomía. Neurología.* Salvat Editores Barcelona 1985; II: 1181-1184.
- 91.- **Skandalakis LJ, Donahue PE, Skandalakis JE.** The vagus nerve and its vagaries. *Surg Clin North Am* 1993; 73: 769-784.
- 92.- **Agostoni E, Chinnock JE, Daly MDB, Murray J.** Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lung and abdominal viscera in the cat. *J Physiol (Lond)* 1975; 135:182-205.
- 93.- **Evans DHL, Murray JG.** Histological and functional studies on the fibre composition of the vagus nerve of the rabbit. *J Anat (Lond)* 1954;88:32-337.
- 94.- **Powley TL, Prechtl JC, Fox EA, Berthoud HR.** Anatomical considerations for surgery of the rat abdominal vagus: distribution, paraganglia and regeneration. *J Auton Nerv Syst* 1983; 9: 79-97.
- 95.- **Meissner G.** Über die Nerven der Darmwand. *Henle und Pfenfer A Ration Med* 1857; 8: 364-366.
- 96.- **Auerbach L.** Über einen Plexus myentericus, einen bisher unbekanntem glionervösen Apparat im Darmkanal der Wirbeltiere. *Vorläufige Mitteilung.* Breslau: E Morgenstern, 1862.

- 97.- **Auerbach L.** Fernere vorläufige Mitteilung über den Nervenapparat des Darmes. *Arch Pathol Anat Physiol* 1864; 30: 457-46
- 98.- **Irwin DA.** The anatomy of Auerbach's plexus. *Am J Anat* 1931; 49: 141-166.
- 99.- **Wilson AJ, Furness JB, Costa M.** The fine structure of the submucous plexus of the guinea-pig ileum. I. The ganglia, neurons, Schwann cells and neuropil. *J Neurocytol* 1981; 10: 759-784.
- 100.- **Goniaew K.** Die Nerven des Nahrungsschlauches. *Arch Mikrosk Anat* 1875; 11: 479-496.
- 101.- **Henle J.** *Handbuch der systematischen Anatomie des Menschen Band III, Abt 2: Nervenlehre.* Braunschweig: F Vieweg und Sohn, 1871.
- 102.- **Scheuerrmann DW, StachW, Timmermans JP, AdriaensenD, De Groot-Lasseel MHA.** Neuron-specific enolase and S-100 protein immunohistochemistry for defining the structure and topographical relationship of the different enteric nerve plexuses in the small intestine of the pig. *Cell Tissue Res* 1989; 256: 65-75.
- 103.- **Stach W.** A revised morphological classification of neurons in the enteric nervous system. In: Singer MV, Gochell U, eds. *Nerves and the gastrointestinal tract.* Boston: Kluwer Academic Publishers 1989; 29-45
- 104.- **Schabadasch A.** Intramurale Nervengeflechte des Darmohrs. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1930; 10: 320-385.
- 105.- **Furness JB, Costa M.** *The enteric nervous system.* New York: Churchill Livingstone, 1987.
- 106.- **Costa M, Furness JB.** Structure and neurochemical organization of the enteric nervous system. In: Wood JD, Schultz SG, eds. *Handbook of physiology. Motility and circulation.* Bethesda, MD: American Physiological Society, 1989; 97-109.
- 107.- **Kirchgessner AL, Gershon MD.** Projections of submucosal neurons to the myenteric plexus of the guinea pig intestine: in vitro tracing of microcircuits by retrograde and anterograde transplant. *J Comp Neurol* 1988; 277: 487-498.
- 108.- **Wood JD.** Neural basis of enteric motor function. In: Singer MV, Goebell H, eds. *Nerves and the gastrointestinal tract.* London: Kluwer Academic Publishers, 1989; 227-241.

- 109.- **Itasaka S, Shiratori K, Takahashi T, Ishikawa M, Kaneko K, Suzuki Y.** Stimulation of intramural secretory reflex by luminal distension pressure in rat distal colon. *Am J Physiol* 1992; 263: G 108-G 114.
- 110.- **See NA, Epstein ML, Dahl JL, Bass P.** The myenteric plexus regulates cell growth in rat jejunum. *J Auton Nerv Syst* 1990; 31: 219-230.
- 111.- **Berthoud HR, Carlson NR, Powley TL.** Topography of efferent vagal innervation of the rat gastrointestinal tract. *Am J Physiol* 1991; 260: R200-R207.
- 112.- **Berthoud HR, Fox EA, Powley TL.** Abdominal pathways and central origin of rat vagal fibers that stimulate gastric acid. *Gastroenterology* 1991; 100: 627-637.
- 113.- **Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG.** *Functional Histology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980.
- 114.- **Horn KL, Crumley RL.** The physiology of nerve injury and repair. *Otolaryngol Clin North Am* 1984;17:321-333.
- 115.- **Hall SM.** Regeneration in the peripheral nervous system. *Neuropath App Neurobiol* 1989; 15: 513-529.
- 116.- **Moore BW.** A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 739-744.
- 117.- **Ludwin SK, Kosek JC, Eng LF.** The topographical distributions of S-100 and GFA proteins in the adult rat brain: An immunohistochemical study using horseradish peroxidase-labelled antibodies. *J Comp Neurol* 1976; 165: 197-208.
- 118.- **Moore BW.** Chemistry and biology of two proteins, S-100 and 14-3-2, specific to the nervous system. In *International Review of Neurobiology*. C.C. Pfeiffer and J.R. Smythies, Eds. Academic Press, New York and London, 1972; 215-225.
- 119.- **Isobe T, Tsugita A, Okuyama T.** The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S- 100 protein (PAPI-b). *J Neurochem* 1978; 30: 921-923.
- 120.- **Isobe T, Okuyama T.** The amino-acid sequence of S- 100 protein (PAPI -b protein) and its relation to the calcium-binding proteins. *Eur J Biochem* 1978; 89: 379-388.
- 121.- **Isobe T, Okuyama T.** The amino-acid sequence of the a-subunit in bovine brain S-100a protein. *Eur J Biochem* 1981; 116: 79-86.

122.- **Gaynor R, Irie R, Morton D, Herschman HR.** S-100 protein is present in cultured human malignant melanomas. *Nature* 1980; 286: 400-401.

123.- **Nakajima T, Watanabe S, Sato Y, Kameya T, Shimosato Y, Ishihara K.** Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus, and its diagnostic application. *Cancer* 1982; 50: 912-918.

124.- **Thomas PK, Landon DN, King RHM.** Diseases of peripheral nerves. In: Adams JH, Corsellis JAN, Duchen LW (eds) *Greenfield's neuropathology*, 4th edn. Arnold. London; 1984, 838 - 843.

125.- **Bradley WG, Asbury AK.** Duration of synthesis phase in neurilemma cells in mouse sciatic nerve during regeneration. *Exp Neurol* 1970; 26: 275-282.

126.- **Seiler N, Schröder JM.** Beziehungen zwischen Polyaminen und Nucleinsäuren. II. Biochemische und feinstrukturelle Untersuchungen am peripheren Nerven während des Wallerschen Degeneration. *Brain Res* 1970; 22: 81 -103.

127.- **Jurecka W, Ammerer HP, Lassmann H.** Regeneration of a transected peripheral nerve. An autoradiographic and electron microscopic study. *Acta Neuropathol* (Berl) 1975; 32: 299- 312.

128.- **Dragstedt LR, Owens FM Jr.** Supradiaphragmatic section of the vagus nerves in treatment of duodenal ulcer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1943; 53: 152-154.

129.- **Griffith CA, Harkins HN.** Parietal cell vagotomy: An experimental study. *Gastroenterology* 1957; 32: 96-102.

130.- **Holle F, Hart W.** Neve wegeger chirurgie des gastroduodenalulkus. *Med Klin* 1967; 62: 441-50.

131.- **Johnston D, Wilkinson AR.** Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer. *Br J Surg* 1970; 57: 289-296

132.- **Amdrup E, Jensen HE.** Highly selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum. *Gastroenterology* 1970; 59: 522-527.

133.- **Dovale M, Docobo F, Lozano M.** La vagotomía de células oxínticas como tratamiento quirúrgico del úlcus duodenal crónico. *Rev Esp Enf ApDigest* 1984; 65: 32-40.

- 134.- **Debas HT, Orioff SL.** Surgery for peptic ulcer disease and post-gastrectomy syndromes. In: Yamada T, de. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1995: 1523-43.
- 135.- **Donahue PE, Bombeck CT, Yoshida Y, Nyhus LM.** Endoscopic congo red test during proximal gastric vagotomy. *Am J Surg* 1987; 153: 249-55.
- 136.- **Dovale M, Santos R, Lozano M, Vila R.** Contribution to post-vagotomy control. Modifications of Hollander's test. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1973; 41: 275-284.
- 137.- **Taylor TV.** Lesser curve superficial seromyotomy: an operation for chronic duodenal ulcer. *Br J Surg* 1979; 66: 733.
- 138.- **Taylor TV, Gunn AA, Macleod DAD, MacLennan I.** Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy in the treatment of chronic duodenal ulcer. *Lancet* 1982; 16: 846-848.
- 139.- **Gómez-Ferrer F.** Ulcera duodenal crónica y cirugía. Nueva técnica laparoscópica. *Cir Esp* 1992; 52: 464-466.
- 140.- **Morris DL, Harrison JD, Jorgensen JO, Perkins AC, Stanley J.** Posterior truncal vagotomy and stapling of the anterior wall in 30 patients with duodenal ulcer: Acid inhibition, gastric emptying and endoscopic dye spraying. Prospects for endoscopic vagotomy. *Surg Laparoscopy Endoscopy* 1993; 5: 375-380.
- 141.- **Hakanson R, Vallgren S, Ekelund M, Rehfeld JD, Sundler F.** The vagus exerts trophic control of the stomach in the rat. *Gastroenterology* 1984; 86: 28-32.
- 142.- **Mackinnon SE, Hudson AR, Hunter DA.** Histologic assesment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Surg* 1984; 75: 384-388.
- 143.- **Kanje M.** Survival and regeneration of the adult rat vagus nerve in culture. *Brain Research* 1991; 550: 340-342.
- 144.- **Kline DG, Hayes GJ, Morse AS.** A comparative study of response of species to peripheral nerve injury. *J Neurosurg* 1964; 21: 980.
- 145.- **Grabb WC.** Primary and secondary nerve repair. (Letter). *Plast Reconstr Surg* 1982; 70: 275.

- 146.- **Vallgren S, Ekelund M, Hakanson R.** Mechanism of inhibition of gastric acid secretion by vagal denervation in the rat. *Acta Physiol Scand* 1983; 119: 77-80
- 147.- **Nakamura R.** Quantitative light and electron microscopical studies of the effect of vagotomy on parietal cells in rats. *Tohoku J Exp Med* 1985; 145: 269-282.
- 148.- **Back N, Ahonen M, Happola O, Kivilaakso E, Kiviluoto T.** Effect of vagotomy on expression of neuropeptides and histamine in rat oxyntic mucosa. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 353-361.
- 149.- **Radke R, Stach W, Weiss R.** Innervation of the gastric wall related to acid secretion: a light and electron microscopy study on rats, rabbits and guinea pigs. *Acta Biol Med Ger* 1980; 39: 687-696.
- 150.- **Feher E, Vajda J.** Distribution of vagus nerve fibres in the stomach wall. *Acta Chir Hung* 1983; 24: 177-185.
- 151.- **Sugitani A, Donahue PE, Doyle MD, Anan K, Nyhus LM.** The ipsilateral organization of the afferent nerves to the stomach. *J Surg Res* 1993; 54: 212-221.
- 152.- **Dozois RR, Kelly KA.** Gastric secretion and motility in duodenal ulcer: effect of current vagotomies. *Surg Clin North Am* 1976; 56: 1267-1276.
- 153.- **Johnston D, Wilkinson AR, Humphrey CS.** Serial studies of gastric secretion in patients alter highly selective (parietal cell) vagotomy without a drainage procedure for duodenal ulcer. Y. Effect of highly selective vagotomy on nasal and pentagastrin-stimulated maximal output. *Gastroenterology* 1973; 64: 1 -11.
- 154.- **Stael von Holstein C, Graffner H, Oscarson J.** One hundred patients ten years alter parietal cell vagotomy. *Br J Surg* 1987; 74: 101-103.
- 155.- **Kuzin MI, Postolov PM.** Selective proximal vagotomy in the treatment of duodenal ulcer. *World J Surg* 1980; 4: 347-351.
- 156.- **Liavag I, Roland MA.** Seven-year follow-up of proximal gastric vagotomy: secretory studies. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 409-418.
- 157.- **Greenall MJ, Lyndon PJ, Goligher JC, Johnston D.** Long-term effect of highly selective vagotomy on basal and maximal acid output in man. *Gastroenterology* 1975, 68: 1421-1425.

- 158.- **Andersen D, Hostrup HR, Amdrup E.** The Aarhus County Vagotomy Trial II. An interim report on reduction in acid secretion and ulcer recurrence rate following parietal cell vagotomy and selective gastric vagotomy. *World J Surg* 1978; 2: 91-97.
- 159.- **Johnston D.** Operative mortality and postoperative morbidity of highly selective vagotomy. *Br Med J* 1975; 4: 545-547.
- 160.- **Hershlag A, Argov S.** Parietal cell vagotomy. II. The first decade: clinical considerations. *Curr Surg* 1983; 40: 93-104.
- 161.- **Cox AG, Spencer J, Tinker J.** Clinical results reviewed. In J Alexander-Williams, AG Cox, eds. After *Vagotomy*. London: Butterworths, 1969; 119-130.
- 162.- **Johnston GW, Spencer EFA.** Proximal gastric vagotomy: follow-up at 10-20 years. *Br J Surg* 1991, 78: 20-23.
- 163.- **Jordan PH, Thornby J.** Twenty years after parietal cell vagotomy or selective vagotomy antrectomy for treatment of duodenal ulcer. *Ann Surg* 1994, 220: 283-296.
- 164.- **Jordan PH, Thornby J.** Should it be parietal cell vagotomy or selective vagotomy-antrectomy for treatment of duodenal ulcer? *Ann Surg* 1987; 205: 572-590.
- 165.- **Hoffmann J, Devantier A, Koelle T, Jensen H-E.** Parietal cell vagotomy as an emergency procedure for bleeding peptic ulcer. *Ann Surg* 1997; 206: 583-585.
- 166.- **Easkog L, Rydberg S, Adami HO.** Clinical results 1-10 years after highly selective vagotomy in 306 patients with prepyloric and duodenal ulcer disease. *Br J Surg* 1986; 73: 357-360.
- 167.- **Moreno Gonzalez E, Narbona Arnau B.** Proximal gastric vagotomy. *Acta Chir Scand* 1983; 149: 69-76.
- 168.- **Heberer G, Teichmann RK.** Recurrence after proximal gastric vagotomy for gastric, pyloric, and prepyloric ulcers. *World J Surg* 1987; 11:283-288.
- 169.- **Gleysteen JJ, Condon RE, Tapper EJ.** Prospective trial of proximal gastric vagotomy. *Surgery* 1983; 94: 15-20.

- 170.- **Andersen D, Amdrup E, Hostrup H, Sorensen FH.** The Aarhus County vagotomy trial: trends in the problem of recurrent ulcer after parietal cell vagotomy and selective gastric vagotomy with drainage. *World J Surg* 1982; 6: 86-92.
- 171.- **Poppen B, Delin A.** Parietal cell vagotomy for duodenal and pyloric ulcers. I. Clinical factors leading to failure of the operation. *Am J Surg* 1981; 141: 323-329.
- 172.- **Palmu A.** Recurrent ulcer after proximal gastric vagotomy. *Acta Chir Scand* 1979; 493 (suppl): 149.
- 173.- **Blackett RL, Johnston D.** Recurrent ulceration after highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Br J Surg* 1981; 68: 705-7 10.
- 174.- **Nylamo EI.** Relationship between gastric acid secretion and clinical outcome after parietal cell vagotomy. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 33-36.
- 175.- **Hooks, VH.** Highly selective vagotomy. A closer look at the technique. *Am Surg* 1983; 49: 521.
- 176.- **Saik, RP, Greenburg, AC, Peskin, GW.** Pros and cons of parietal cell versus truncal vagotomy. *Am J Surg* 1984; 1: 95.
- 177.- **Cohen, M.M.** Highly selective vagotomy: Forward or Backward in the surgical treatment of duodenal ulcer?. *Can J Surg* 1984; 27: 317.
- 178.- **Rossi, RL, Dial, PF, Georgi, B.** A five to ten year follow-up study of parietal cell vagotomy. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 301.
- 179.- **Jordan, PH.** Indications for parietal cell vagotomy without drainage in gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 1989; 210: 38
- 180.- **Loup, P, Ghavami, B, Mirkowitch, W, Mosimann, R, Van der Loos, H.** Failure of vagotomy in the treatment of duodenal ulcer: Explicable by intramural nerve fibers or regeneration?. *Surg Gastroenterol* 1977; 11: 81.
- 181.- **Ceneviva R, De Gastro O.** Simple suture with or without proximal gastric vagotomy for perforated duodenal ulcer. *Br J Surg* 1986; 73: 427-430.
- 182.- **Boey J, Branicki FJ.** Proximal gastric vagotomy. The preferred operation for perforations in acute duodenal ulcer. *Ann Surg* 1988; 169-174.

- 183.- **Christiansen J, Andersen OB.** Perforated duodenal ulcer managed by simple closure versus closure and proximal gastric vagotomy. *Br J Surg* 1987, 74: 286.
- 184.- **Dovale M, Docobo F, Lozano M, Fernández M.** La vagotomía de células oxínticas asociada al cierre simple como tratamiento quirúrgico del úlcus duodenal perforado. Estudio comparativo con el cierre simple solo. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1989; 76: 529-534.
- 185.- **Jordan PH, Thornby J.** Perforated pyloroduodenal ulcers. Long-term results with omental patch closure and parietal cell vagotomy. *Ann Surg* 1995; 221: 479-488.
- 186.- **Stabile BE.** Current surgical management of duodenal ulcers. *Surg Clin North Am* 1992; 72: 335-356.
- 187.- **Docobo F, Dovale M, Lozano M.** Tratamiento de las hemorragias digestivas altas por úlcera duodenal mediante hemostasia directa y vagotomía de células oxínticas. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 81: 3-6.
- 188.- **Joffe SN, Crocket A, Chen M, Brackett K.** In vitro and in vivo technique for assessing vagus nerve regeneration after parietal cell vagotomy in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1983; 9: 27-51.
- 189.- **Joffe SN, Crocket A, Doyle D.** Morphologic and functional evidence of reinnervation of the gastric parietal cell mass after parietal cell vagotomy. *Am J Surg* 1982; 143: 80-85
- 190.- **López-Cantarero Ballesteros M, Torres-Melero J, Gaitan D, Gallardo A, Molina B.** Prevention of vagal regeneration and reinnervation after parietal cell vagotomy (PCV). PCV plus "capped stump" mechanical barrier: a new approach. *Res Surg* 1992; 4: 195-202.
- 191.- **Nanobashvili JD, Stacher G, Windberger U, Dudczak R, Liegl C, Gorgadze V, Losert U, Heinzl H, Neumayer C.** Regenerative potential of abdominal vagal nerves in rats. *Am J Physiol* 1994; 266: G140-G146.
- 192.- **Salim AS.** Reducing the recurrence rate of duodenal ulceration after highly selective vagotomy: a study in the rat and in man. *J Surg Res* 1993; 55: 493-498.
- 193.- **Salim AS.** Is re-communication of vagal branches responsible for the recurrence of duodenal ulceration after proximal gastric vagotomy? A study in the rat. *Clin Physiol Biochem* 1992; 9: 150-155.

- 194.- **Johnson AG, Baxter HK.** Where is your vagotomy incomplete? Observations on operative technique. *Br J Surg* 1977; 64: 583-586.
- 195.- **Blackett RL, Johnston D.** Recurrent ulceration after highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Br J Surg* 1981; 68: 705-710.
- 196.- **Dia A, Ouedraogo T, Zida M, Sow ML.** Anatomic pitfalls of vagotomies. *Ann Chir* 1994; 48: 452-461.
- 197.- **Trinh VM, Le VD, Nguyen DV.** The anatomical basis and sources of error of selective and supraselective gastric vagotomies. *J Chir (Paris)* 1981; 118: 725-738.
- 198.- **Donahue PE, Richter HM, Liu KJ, Anan K, Nyhus LM.** Experimental basis and clinical application of extended highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 39-48.
- 199.- **Emas S, Grupcev G, Eriksson B.** Six-year results of a prospective randomized trial of selective proximal vagotomy with and without pyloroplasty in the treatment of duodenal, pyloric and prepyloric ulcers. *Ann Surg* 1992; 216: 6-14.
- 200.- **Emas S, Eriksson B.** Twelve-year follow-up of a prospective, randomized trial of selective vagotomy with pyloroplasty and selective proximal vagotomy with and without pyloroplasty for the treatment of duodenal, pyloric and prepyloric ulcers. *Am J Surg* 1992; 164: 4-12.
- 201.- **Debas HT.** Proximal gastric vagotomy interferes with a fundic inhibitory mechanism. *Am J Surg* 1983; 146: 51-56.
- 202.- **Cohen F, Valleur P, Serra J, Brisset D, Chiche L, Hautefeuille P.** Relationship between gastric acid secretion and the rate of recurrent ulcer after parietal cell vagotomy. *Ann Surg* 1993; 217: 253-259.
- 203.- **Weerts JM, Dallemagne B, Jehaes C, Markiewicz S.** Laparoscopic gastric vagotomies. *Ann Chirur Gynaecol* 1994; 83: 118-123.
- 204.- **Cuschieri A.** Laparoscopic vagotomy. Gimmick or reality? *Surg Clin North Am* 1992; 72: 357.
- 205.- **Katkhouda N, Mouiel J.** A new technique of surgical treatment of chronic duodenal ulcer without laparotomy by videocelescopy. *Am J Surg* 1991; 161: 361-364.

- 206.- **Azagra S, Alle JL.** Rapport de la séromyotomie antérieure avec vagotomie tronculaire postérieure dans le traitement de l'ulcus duodénal chronique. *Acta Chir Bel* 1988; 88: 123-125.
- 207.- **Kahwaji F, Grange D.** Chronic duodenal ulcer. Treatment by anterior fundus seromyotomy with posterior truncal vagotomy. *Presse Med* 1987; 16: 28-30.
- 208.- **Shapiro S, Gordon L, Dayhkovsky L, Grundfest W, Chandra M.** Development of laparoscopic anterior seromyotomy and right posterior truncal vagotomy for ulcer prophylaxis. *J Laparoendosc Surg* 1991; 1: 277-286.
- 209.- **Katkhouda N, Heimbucher J, Mouiel J.** Laparoscopic posterior vagotomy and anterior seromyotomy. *Endosc Surg Allied Technol* 1994; 2: 95-99.
- 210.- **Taylor TV, Lythgoe JP, McFarland JB, Gilmore IT, Thomas PE, Ferguson GH.** Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy versus truncal vagotomy and pyloroplasty in the treatment of chronic duodenal ulcer. *Br J Surg* 1990; 77: 1007-1009.
- 211.- **Siriwardena AK, Gunn AA.** Anterior lesser curve seromyotomy and posterior truncal vagotomy for chronic duodenal ulcer: the results at five years. *Br J Surg* 1988; 75: 866-868.
- 212.- **Oostvogel HJ, Van Vroonhoven TJ.** Anterior seromyotomy and posterior truncal vagotomy-technique and early results of a randomized trial. *Neth J Surg* 1985; 37: 69-74.
- 213.- **Brunet C, Sielezneff I, Thomas P, Samson P, Farisse J.** Perforated duodenal ulcer: subtotal anterior linear and posterior tuberos gastrectomy. *Presse Med* 1995; 24: 662-664.
- 214.- **Morlang T, Lowenthal S, Umscheid T, Stelter WJ.** Laparoscopic selective vagotomy (posterior truncal vagotomy and anterior linear stomach resection) in complicated duodenal ulcer. *Zentralbl Chir* 1995; 120: 373-376.
- 215.- **Gomez-Ferrer F, Balique JG, Azagra S, Bicha-Castelo H, Castro-Sousa F, Espalieu P, Rodero D, Estour E.** Laparoscopic surgery for duodenal ulcer: first results of a multicentre study applying a personal procedure. *Br J Surg* 1996; 83: 547-550.
- 216.- **Johnston D, Martin I.** Duodenal ulcer and peptic ulceration. In: Maingot's *Abdominal Operations*. Stamford: Appleton&Lange, 1997: 941-969.

ABREVIATURAS UTILIZADAS:

VCO: Vagotomía de células oxínticas

GTL: Gastrectomía lineal anterior

ST: Seromiotomía anterior gástrica

UNIVERSITATEA DE MEDICINA

Muamuz Fernandez Martin.
Estudo Comparativo de la refuerzacion vaginal en rata con
vafotrima de tel. Oxintico, Teromulhine aut. submice y Bactelona
Erual autum.

Librallerito "Cum Laude" ~~pro~~

Unanimes

31

Mozo

995

~~Escuela de~~

~~Escuela de~~

Escuela de
El Doctorado

~~[Signature]~~

~~[Signature]~~

~~[Signature]~~