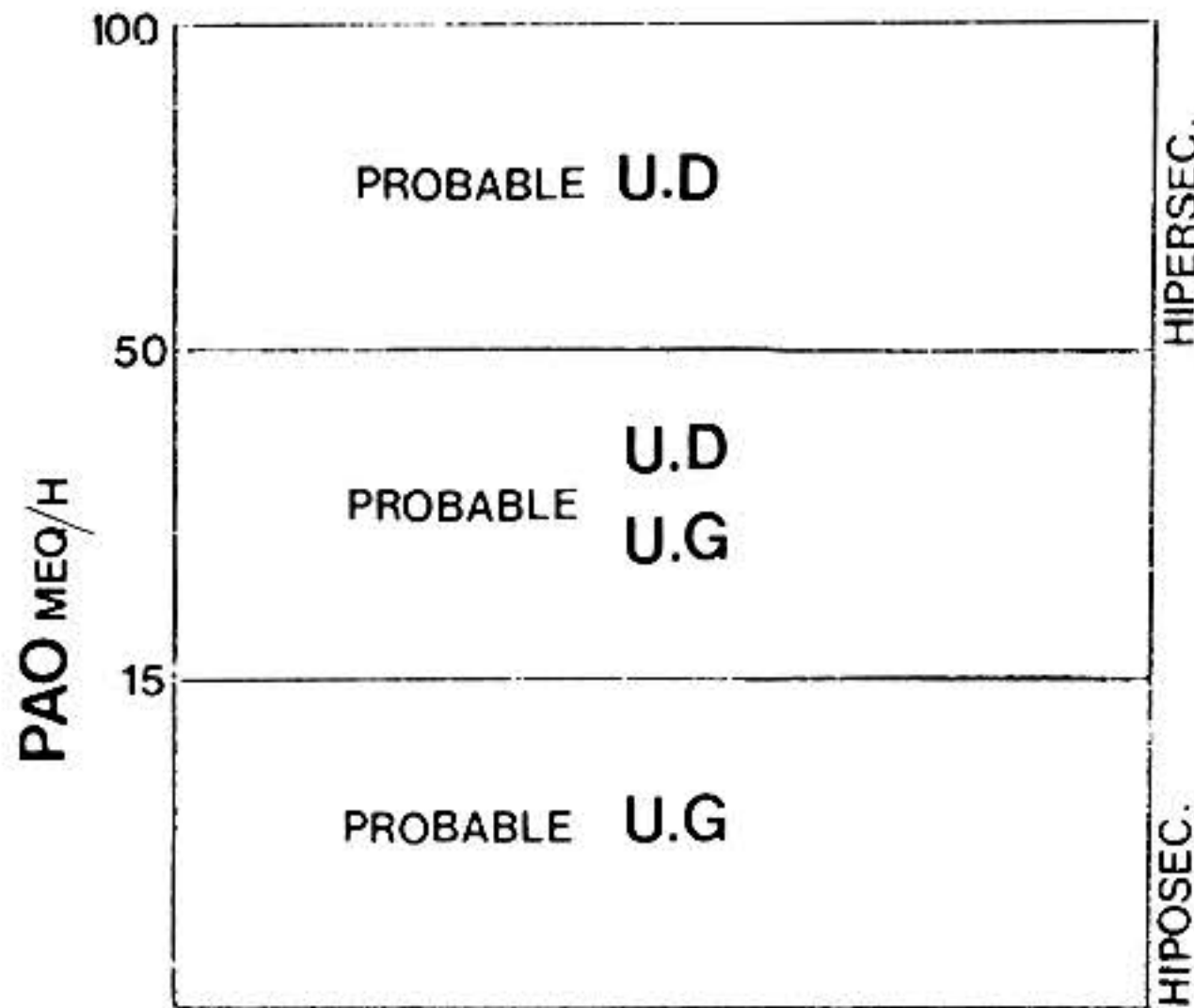


ASPECTOS MAS IMPORTANTES DE LA FISIOPATOLOGIA DE ULCERA DUODENAL

Dr. Edmundo Pifano C.*

La mayoría de las investigaciones sobre la fisiopatología de la úlcera duodenal se ha orientado fundamentalmente hacia el papel que desempeña el ácido clorhídrico y la pepsina en la génesis de la dolencia y en los mecanismos que controlan su secreción. La participación del ácido clorhídrico en el desarrollo de la úlcera duodenal se comprobó hace muchos años; y ya Schwartz, en 1910, había enunciado el aforismo "Sin ácido no hay úlcera". Posteriormente se ha demostrado que mientras la úlcera gástrica está asociada con una secreción ácida normal o baja, la úlcera duodenal es poco probable que se desarrolle con una secreción ácida de menos de 12 miliequivalentes hora del pico de secreción ácida (PAO). (1)



PAO Y SU RELACION CON LA U.D

Fig. 1

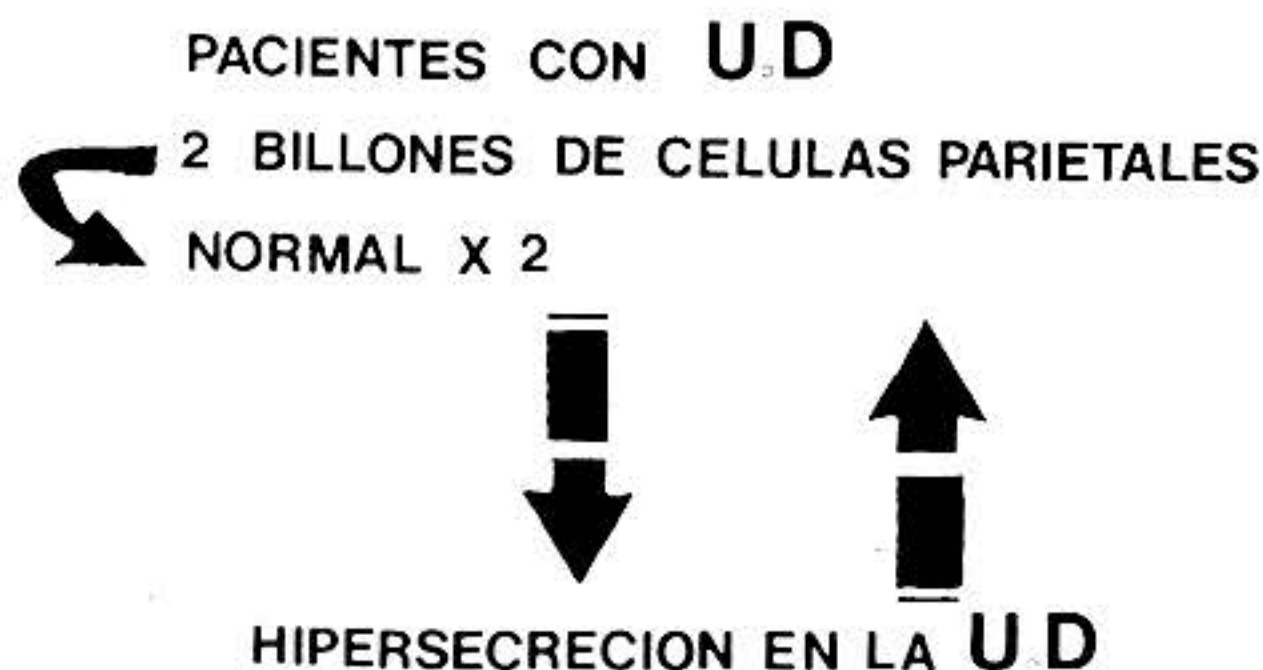
(U.D.: Úlcera duodenal. U.G.: Úlcera gástrica
PAO: Pico de Secreción ácido
MEQ/H.: Miliequivalentes hora)

* Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Hospital Vargas. Caracas. (Departamento de Cirugía).

La secreción del ácido clorhídrico la controlan fundamentalmente los nervios vagos y la gastrina, en tal forma que se complementan e interrelacionan. Sabemos que la secreción ácida es producida inicialmente por la fase cefálica mediante la estimulación vagal; posteriormente tiene lugar la fase antral mediante la gastrina; y por último la fase intestinal producida por una hormona que posiblemente sea la gastrina de origen duodenal. El mecanismo más importante en la producción de ácido clorhídrico es la estimulación colinérgica de las células parietales. Este mecanismo es determinado por el estímulo físico de los nervios vagos y suprimido por la vagotomía. Puede también estimular la secreción un exceso de jugo gástrico con el estómago vacío, lo cual es conocido con la denominación de tono vagal, en el que se producen niveles altos de secreción durante la noche siendo un hallazgo frecuente en pacientes que padecen de úlcera duodenal (2).

Cox, en 1952, comprobó en autopsias que la mucosa gástrica de ulcerosos duodenales contenía alrededor de 2 billones de células parietales, número que representa el doble de las que se han encontrado en el estómago de personas sin úlcera duodenal (3). Es por esto que la hipersecreción de ácido clorhídrico comprobada en los ulcerosos duodenales ha sido atribuída al aumento de la masa de células parietales. Sin embargo, como un número significativo de ulcerosos duodenales tiene una cantidad de células parietales considerada como normal, el aumento de la masa de estas células no es un factor determinante como factor aislado en la génesis de la úlcera duodenal (Fig. 3).

AUMENTO DE LA MASA DE CELULAS PARIETALES. (COX. 1952)



En algunos pacientes con úlcera duodenal parece que existe un aumento en la capacidad de responder a diferentes estímulos de la secreción. Ello explicaría que la dosis de pentagastrina requerida para producir una estimulación máxima en pacientes con úlcera duodenal sería solamente $\frac{1}{3}$ de la necesaria para producir el mismo grado de secreción en individuos normales. (4) Sin embargo, este fenómeno no se observa en todos los pacientes con úlcera duodenal, por lo cual es difícil precisar si la hipersecreción se debe a un número normal de células parietales que responden anormalmente a los diferentes estímulos. El hecho es que

tanto el fundus exocrino como el antro endocrino reaccionan excesiva y fuertemente a todo tipo de estímulos en algunos enfermos con úlcera duodenal (Fig. 4).

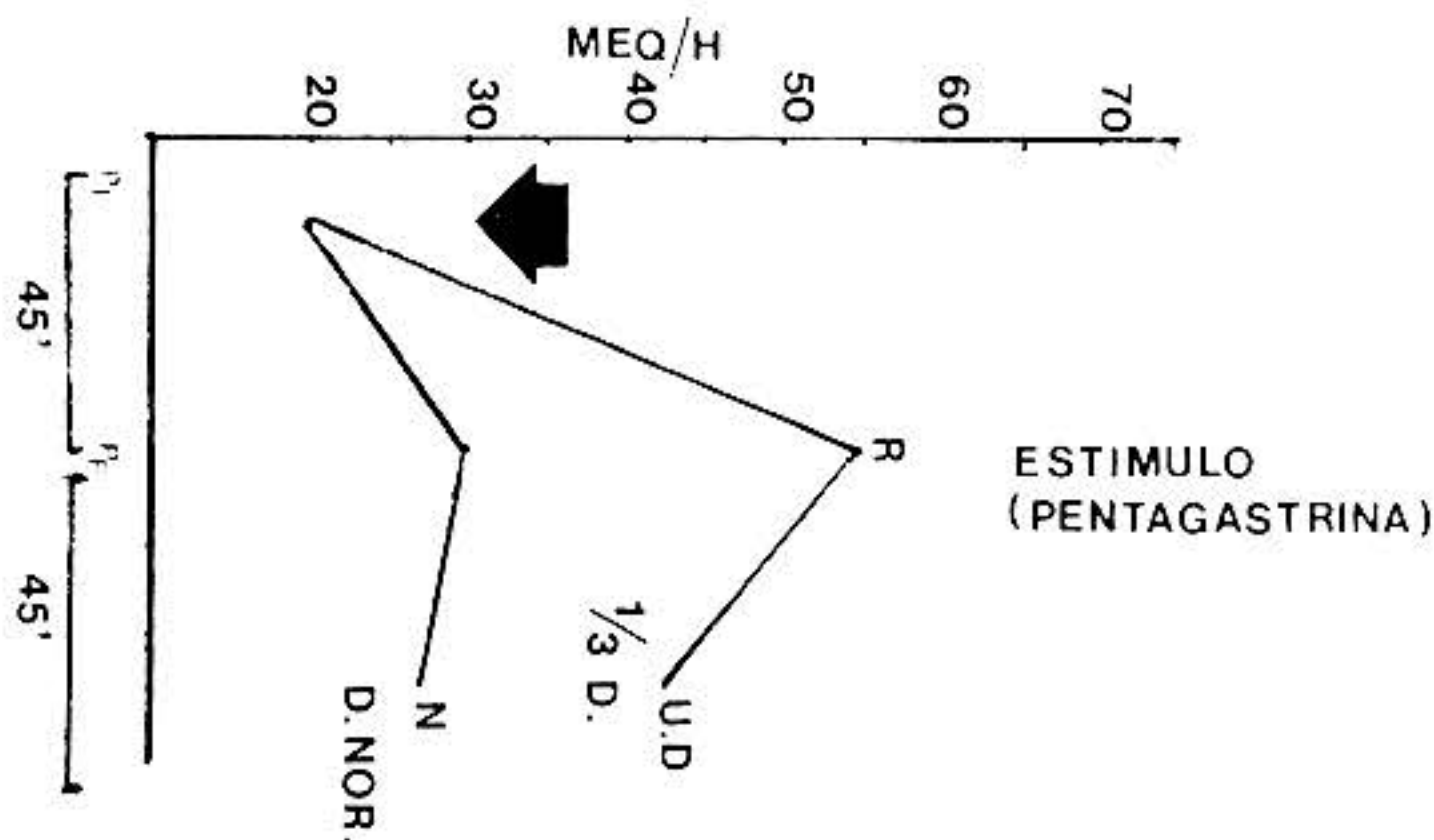


Fig. 4 - Representación gráfica de la respuesta anormal a la Pentagastrina en los pacientes con úlcera duodenal y en los pacientes normales.

Un hallazgo característico en los ulcerosos duodenales es que la secreción ácida entre las comidas y durante la noche es mucho más alta que en personas normales. Como este aumento de la secreción basal no es la resultante de estímulos fisiológicos, ha sido considerada como una "respuesta inapropiada", lo cual se ha venido relacionando tradicionalmente con un aumento del tono vagal. También se ha sugerido que podría estar en relación con un aumento de los niveles de gastrina circulante (6,7.) (Fig. 5).

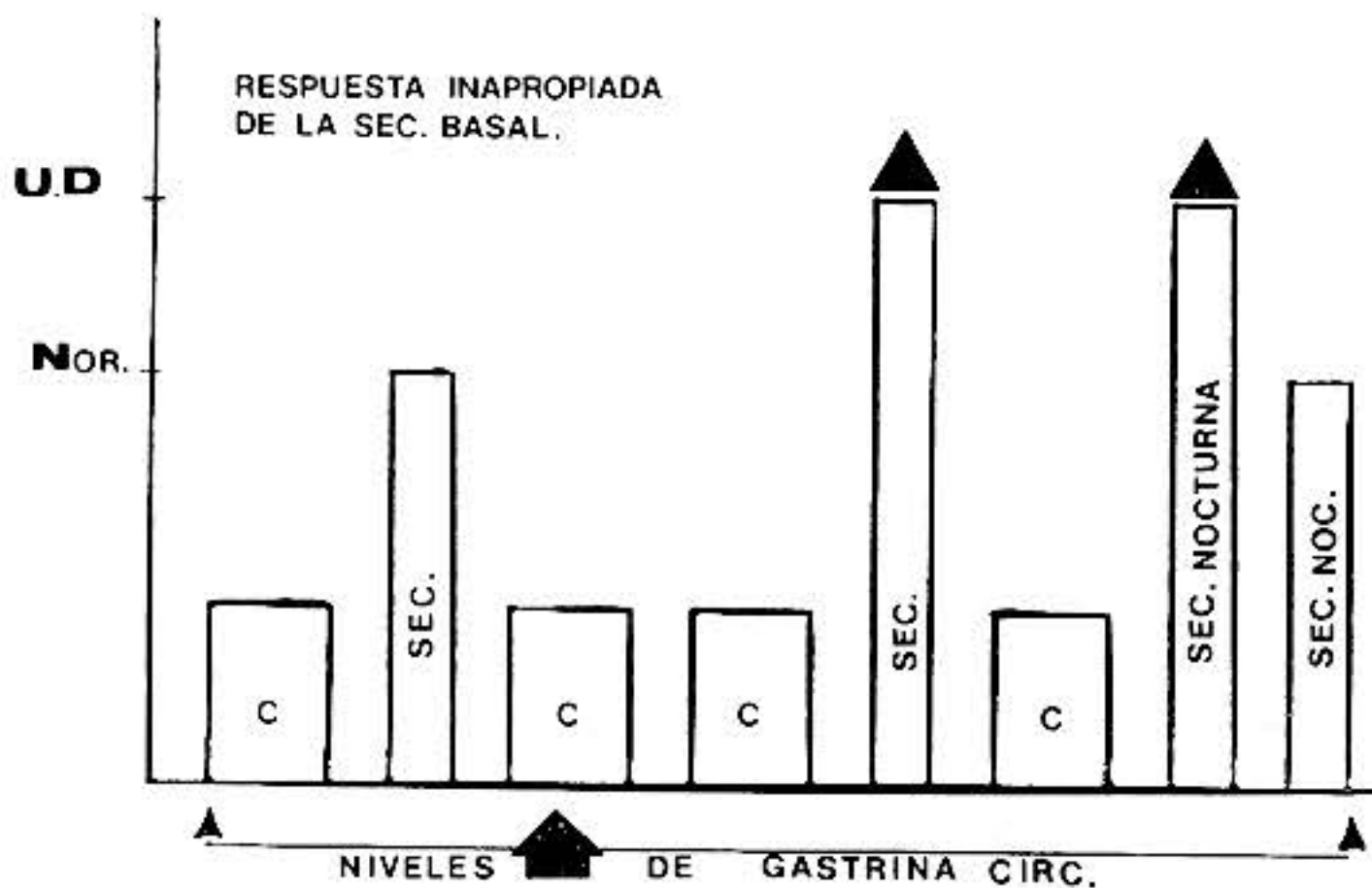


Fig. 5 - Gráfica donde se muestra la respuesta inapropiada de la secreción basal entre comidas y durante la noche, asociada a niveles altos de gastrina circulante en pacientes normales y con úlcera duodenal.

Los factores de ataque a la mucosa duodenal por parte del ácido clorhídrico en su manifestación máxima están representadas por el síndrome Zollinger-Ellison, en donde las úlceras duodenales son intratables y muchas veces letales. La hipersecreción es estimulada en este caso por niveles muy altos de gastrina.

El segundo efecto importante de los nervios vagos es el estímulo en la producción de gastrina que se origina en las células G de la región antro-pilórica. Este mecanismo fue sugerido por Uvans (8) y posteriormente comprobado en animales de experimentación en fecha relativamente reciente. La circunstancia de poder realizar la estimación cuantitativa de la gastrina por ensayos inmunológicos ha proporcionado una serie de datos que demuestran que la estimulación vagal origina la liberación de la gastrina antral (13,9). En el hombre, de acuerdo con investigaciones conducidas por diferentes autores, la cantidad de gastrina liberada en esta forma es menor y su importancia en la secreción gástrica está por demostrarse, aunque en pequeñas cantidades de dicha enzima es posible que actúen potenciando el efecto colinérgico de los nervios vagos (10,11).

El principal estímulo de la secreción de gastrina es la presencia de alimentos, principalmente proteínas, cuando entran en contacto con la mucosa del antro. Desde el punto de vista experimental se ha comprobado que la inervación vagal del antro potencia la secreción química o mecánica de gastrina. Se ha demostrado que en el hombre la denervación del antro no disminuye las respuestas de las células G a la estimulación protéica. Los niveles basales de gastrina en los ulcerosos duodenales son normales, aunque la secreción de gastrina que tiene lugar como respuesta a una comida corriente es mayor y precozmente observada en los ulcerosos duodenales que en las personas normales. Como respuesta a una comida protéica, los niveles sanguíneos de gastrina no solamente se han encontrado altos si no que se mantienen elevados por tiempos más largos en pacientes con úlcera duodenal comparados con sujetos normales. Estas observaciones dejan ver las posibilidades de que existen alteraciones en la gastrina antral debidas a una elevada actividad o hiperplasia de las células G o que el mecanismo de retorno de la gastrina sea deficiente. Se requieren investigaciones para confirmar estos planteamientos.

Existen dos formas de gastrina circulante: la molécula grande de gastrina (G34) y la molécula pequeña (G17). Esta última es un secretagogo mucho más potente y ha sido demostrado que los ulcerosos duodenales tienen una proporción muy alta con relación a la primera, aunque la gastrina circulante total se mantiene constante. Se requieren también investigaciones en este campo.

Grossman y colaboradores (12) piensan que los pacientes con úlceras duodenales y niveles de gastrina basales normales y elevados post-prandiales tienen una anomalía en el mecanismo por el cual el ácido inhibe la secreción antral de gastrina. Después de una vagotomía troncular asociada a un procedimiento de drenaje, la secreción ácida gástrica disminuye pero los valores de gastrina aumentan presumiblemente porque se pierde la inhibición ácida. Investigaciones recientes demuestran que cualquier tipo de vagotomía causa un aumento basal y post prandial de los niveles de gastrina sérica. Aún no se ha demostrado satisfactoriamente la relación precisa que existe entre la gastrina, la histamina y los nervios vagos. Es de importancia señalar que la respuesta de las células parietales a la máxima estimulación, ya sea mediante la pentagastrina o la histamina, se reduce

en un 70% ó más cuando el tono vagal es inhibido por la vagotomía. El mecanismo se complica cuando encontramos un antro que permite o potencializa el mecanismo de la secreción de ácido por estimulación vagal (13,14,15). Esto no sólo ha sido comprobado experimentalmente en animales de laboratorio sino que ha sido posible observar que la respuesta a la secreción ácida a las máximas dosis de histamina se reduce más con la vagotomía troncular asociada a la antrectomía que con la vagotomía troncular asociada a la gastroenteroanastomosis (16,17). La distensión del estómago es causa de liberación de ácido clorhídrico y de potencialización a la respuesta a la histamina, la cual decrece por la vagotomía. No existe actualmente un consenso de opiniones acerca de la fase intestinal de la secreción ácida, pero hay hechos que demuestran que esta fase es potencializada y favorecida por los nervios vagos en condiciones normales (18).

Está suficientemente demostrado que los nervios vagos tienen un papel importante en la inhibición de la secreción ácida. La presencia de ácido en la primera porción del duodeno no es un fuerte inhibidor de la secreción ácida; y ello se debe a la acción vagal, al haberse demostrado que la inhibición de la secreción ácida duodenal disminuye después de la vaguectomía (19).

El duodeno es muy rico en terminaciones nerviosas y células endocrinas y por tal motivo desempeña un papel importante en la regulación de la secreción gástrica y su motilidad. Por lo tanto, las alteraciones en el funcionamiento duodenal probablemente modifican los factores que controlan la secreción ácida. Si analizamos estos factores podemos encontrar una respuesta anormal a la presencia del ácido clorhídrico y de la pepsina en el bulbo duodenal; lo cual desempeñaría un papel importante en el desarrollo de la úlcera duodenal. Muchos de los factores que están implicados en este proceso serán discutidos seguidamente.

De acuerdo con las investigaciones en el campo experimental y clínico, podemos concluir que los mecanismos de influencia vagal que intervienen en la secreción gástrica son los siguientes: (1) Estimulación directa colinérgica de las masas de células parietales; (2) estimulación directa de las células G que intervienen en la producción de gastrina; (3) potencialización de los efectos de la gastrina en las células parietales; (4) posible potencialización del efecto de los alimentos, especialmente proteínas, en la mucosa antral originando la secreción de gastrina; (5) potencialización de la fase intestinal de la secreción; (6) transmisión de los estímulos producidos por la distensión gástrica; y (7) presencia de estímulos inhibitorios por la existencia de ácido en la primera porción del duodeno (20,21).

En lo que respecta a la motilidad gástrica, sabemos que el vago contiene fibras colinérgicas excitatorias que pueden ser activadas por estímulos eléctricos y fibras inhibitorias y que responden a estímulos eléctricos menos poderosos que los anteriores.

Las estimulaciones eléctricas de los nervios vagos intactos producen contracción de la musculatura gástrica con aumento de las presiones intracavitarias. El vago actúa bajo dos formas de estimulación: fibras que activan la motilidad con el estímulo gástrico y fibras inhibitorias de la motilidad con el mismo estímulo. La combinación de ambas actividades es la que mantiene el tono de la musculatura gástrica. Con los nervios vagos intactos, la dirección de las ondas de estimulación comienza en la región del fundus y continúa en sentido descendente por el cuerpo, el antro, el píloro y el duodeno. La sucesión de estas ondas depende exclusi-

vamente del vago, y se nota un desorden completo en la actividad eléctrica durante los períodos recientes que siguen a la vagotomía; y por largo tiempo hay un retardo en las ondas de estimulación del antro. Esto es muy importante para el control del vaciamiento del antro, ya que las partículas sólidas son retenidas a este nivel y los líquidos siguen su curso lentamente al duodeno. La vagotomía troncular deprime la motilidad gástrica y es causa de retardo en el vaciamiento del estómago. En estos casos es necesario agregar algún procedimiento de drenaje tal como la gastroyeyunostomía, etc. Las grasas, los ácidos, los azúcares y las soluciones hipertónicas serán causa de retardo en grados variables del vaciamiento gástrico. Este retardo puede ser demostrado por receptores del duodeno. El mecanismo preciso acerca de la manera como los impulsos inhibitorios son transmitidos al estómago y al antro no es conocido, pero es probable que en ello intervenga un componente vagal y secreciones de una o más hormonas combinadas. (22,23,24,25,26,27).

Disponemos de mucha información acerca del papel que juega el ácido clorhídrico y sus mecanismos de secreción en los ulceros duodenales, en contraste con la poca información que existe sobre los fenómenos que regulan los mecanismos de producción de la pepsina y su papel en la patogenia del proceso ulceroso en referencia. Ha sido reportado que pacientes con una úlcera duodenal activa tienen una importante hipersecreción de pepsina si los comparamos con pacientes en remisión. (Fig. 6).

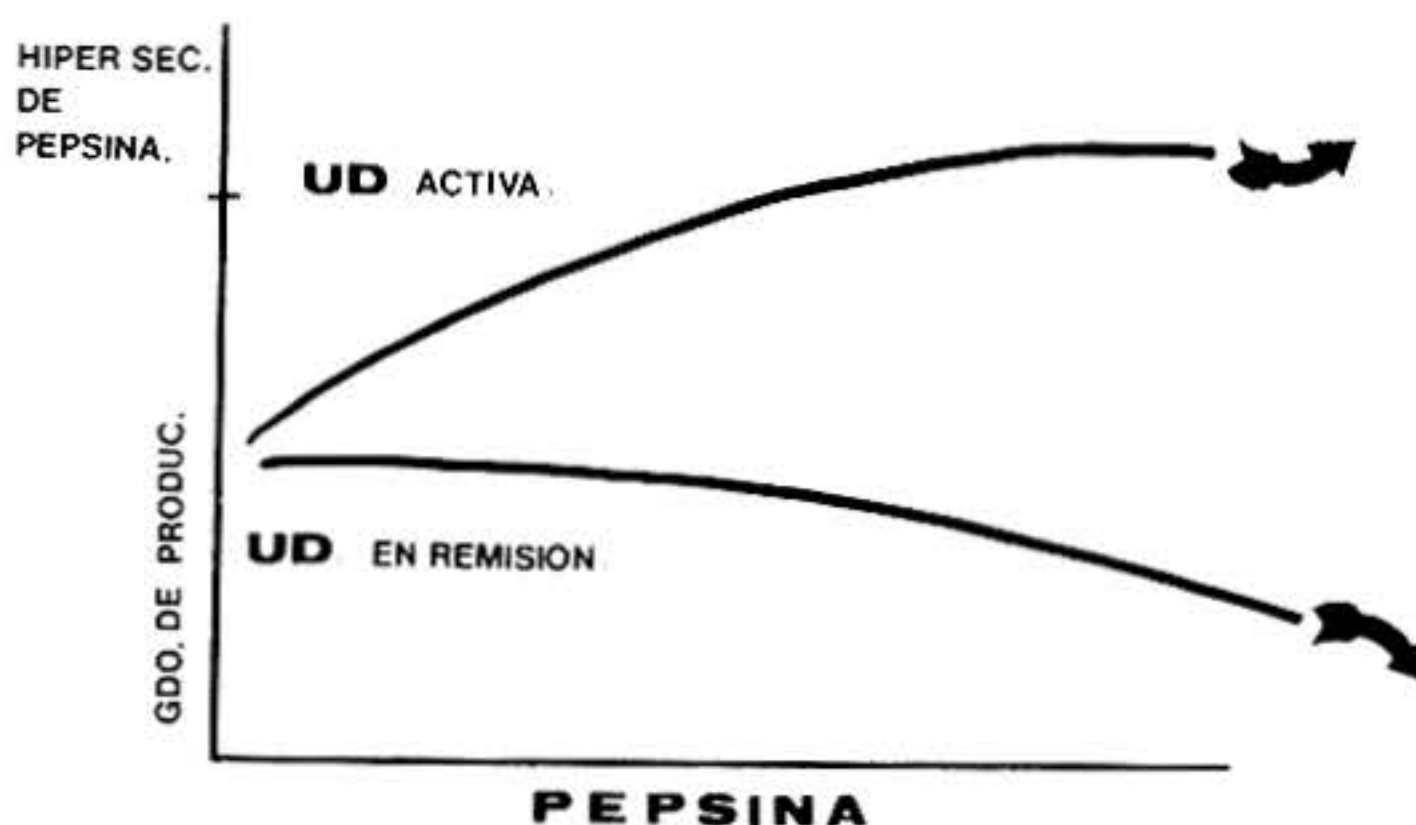


Fig. 6 - Gráfica en la que se representa la actividad de la pepsina en la úlcera duodenal en actividad y en la úlcera duodenal en remisión.

Existen dos grupos de precursores de la pepsina: una que se origina en las células pépticas localizadas en las glándulas fúndicas de la mucosa (Pepsinógena del grupo I) y que se encuentra en un nivel más alto que lo normal en la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal; y otro grupo (Pepsinógeno del grupo II), que se encuentra en toda la mucosa gástrica y que tiene importancia relativa en la etiopatogenia de la úlcera duodenal (28).

Como la gastrina es un estimulante potente de la secreción gástrica, se pensó que la hipersecreción de ácido clorhídrico en los ulceros duodenales era

Pero la secreción pancreática de bicarbonato de Na no es suficiente para neutralizar el ácido clorhídrico en el duodeno de pacientes con úlcera duodenal (Fig. 8-A).



Fig. 8 a - Representación esquemática de la estimulación del páncreas por la secretina y como consecuencia la excreción de bicarbonato y la neutralización del ácido clorhídrico por éste en el bulbo duodenal.

Recientemente se ha demostrado que la secreción ácida basal gástrica es mucho mayor que la correspondiente secreción basal de bicarbonato de sodio en pacientes con úlcera duodenal, diferencia que no se observa en personas normales, como puede apreciarse en la figura 9. (33,29).

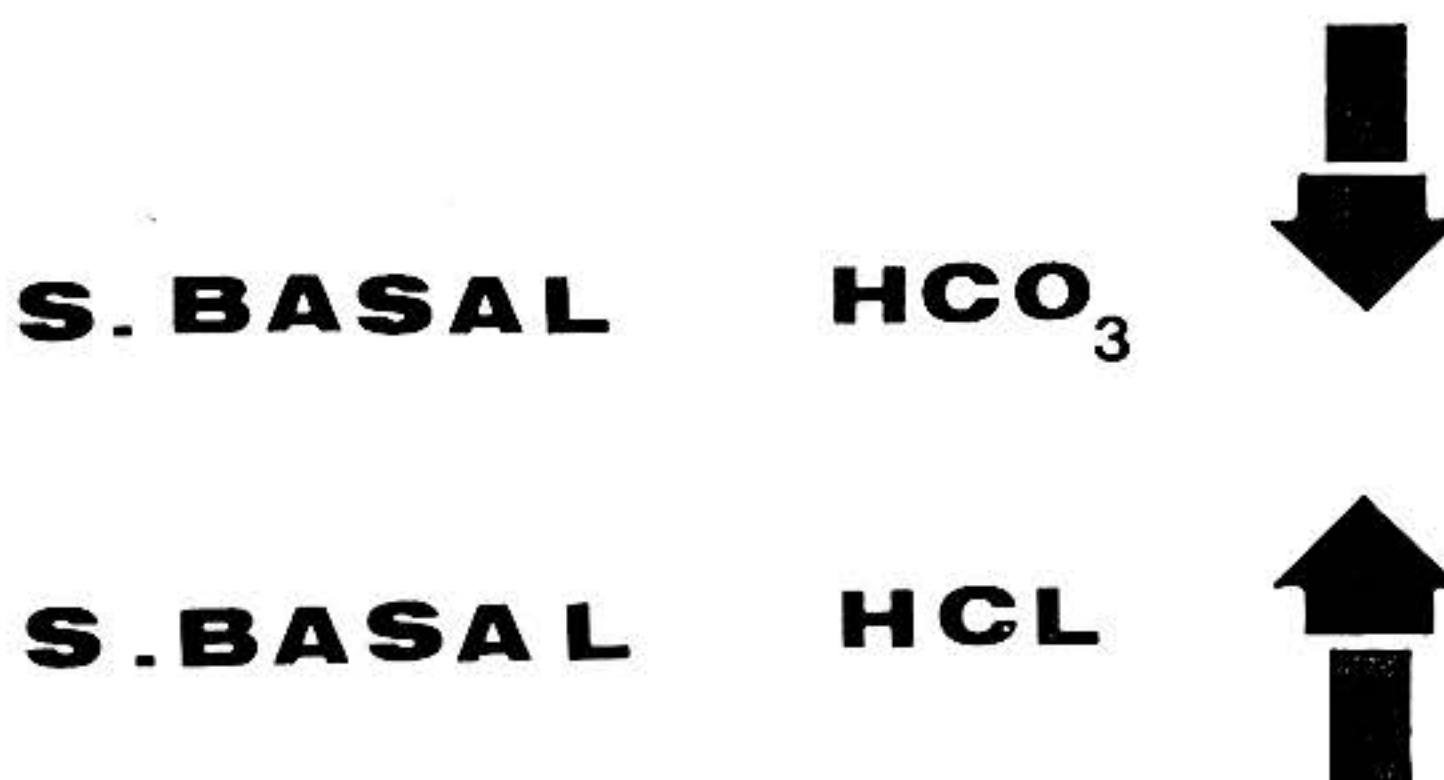


Fig. 9 - Gráfica que representa el descenso del bicarbonato y el aumento del ácido clorhídrico en la secreción basal de úlceras duodenales.

La razón de esta deficiencia continúa siendo investigada. No obstante, podría tratarse de que el páncreas sea menos sensible a la acción de la secretina en los ulcerosos, la cual estimula la producción de bicarbonato; o que la misma producción de secretina sea deficiente (30,31). No se ha comprobado con certeza si este fenómeno es un trastorno que precede a la úlcera duodenal en su desarrollo o sea la consecuencia del daño de la mucosa duodenal. La primera eventualidad sería un fenómeno primario; la segunda sería la consecuencia de algo preexistente (Fig. 10).

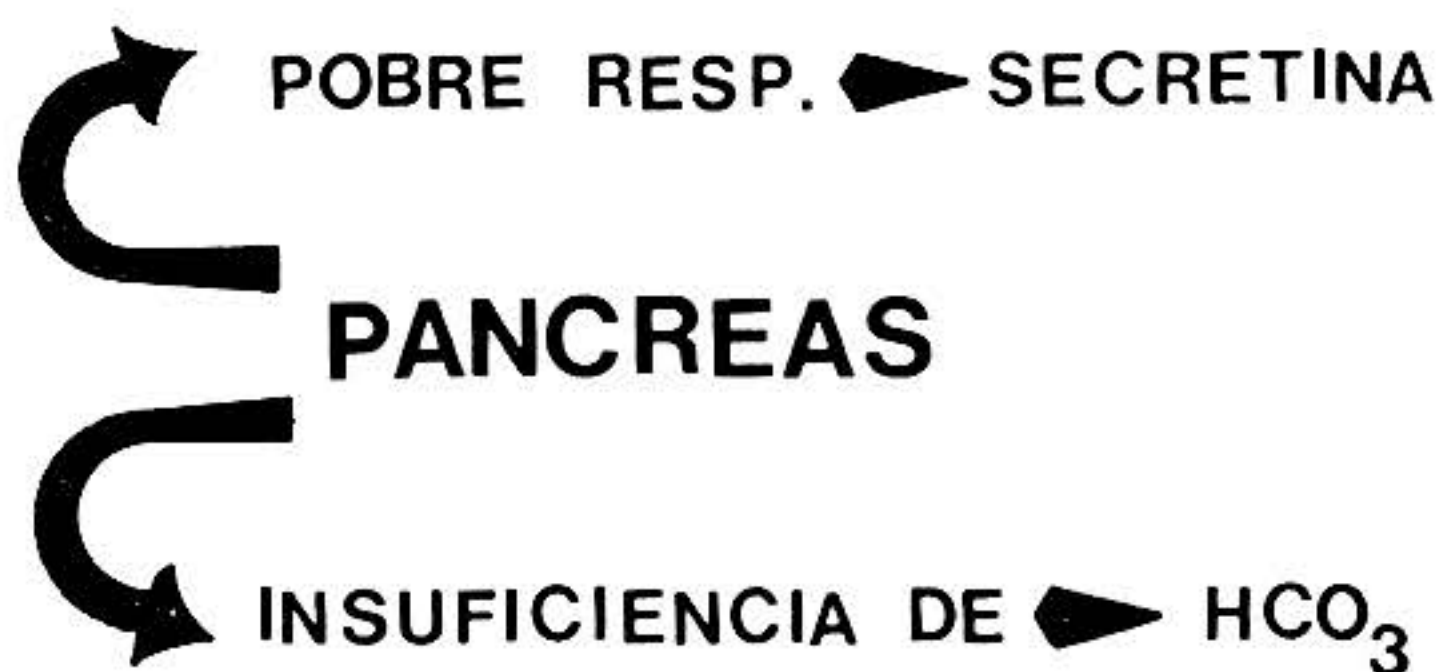


Fig. 10 - Figura en la que se representa las dos posibilidades del trastorno de la secreción del bicarbonato por el páncreas.
 A) Respuesta pobre del páncreas al estímulo de la secretina.
 B) Insuficiencia pancreática a la producción de bicarbonato.

Se ha demostrado que el vaciamiento es mucho más rápido en sujetos portadores de una úlcera duodenal que lo que se observa en individuos sanos. Después de una comida, la secreción ácida aumenta en las personas normales y se detiene en el estómago el tiempo necesario para neutralizar o actuar como buffer del ácido clorhídrico. En pacientes con úlcera duodenal, el vaciamiento gástrico es muy rápido y el ácido clorhídrico no es neutralizado por la comida lo cual trae como consecuencia que una gran cantidad del ácido llegue al duodeno en las condiciones mencionadas.

En las personas sanas, los mecanismos de ataque a la mucosa duodenal por el ácido clorhídrico y la pepsina, asociados a los procesos defensivos que tienen lugar en la mucosa, actúan conjuntamente manteniendo un estado de equilibrio que sostiene un status orgánico normal; tan pronto como se altera el mecanismo en referencia por un aumento del ácido clorhídrico y la pepsina asociado a un déficit defensivo a nivel de la mucosa, se produce y sostiene la úlcera duodenal.

El moco es un elemento de protección de la mucosa duodenal, pero se requieren mejores conocimientos acerca de las alteraciones en su producción y características físico-químicas que pueda presentar en los procesos ulcerosos. Sabemos que el moco está constituido por una variedad de macromoléculas que en su mayoría son glucoproteínas unidas entre sí por cargas electroestáticas. Las alteraciones de estas cargas y las modificaciones que tienen lugar en las características físicas que modifican su viscosidad y capacidad para formar un gel adherente a la superficie de la mucosa, constituyen suficientes elementos para medir las consecuencias derivadas al exponer la mucosa duodenal a las agresiones del ácido clorhídrico o de la pepsina (32). La falta del gel es producida fundamentalmente en los ulcerosos duodenales por una concentración muy alta de iones de hidrógeno debido a la presencia del jugo gástrico en el bulbo duodenal. No está demostrado que este mecanismo pueda relacionarse con la formación de la úlcera o que contribuya a su mantenimiento. Nuestros conocimientos son muy limitados en lo referente a los factores que condicionan la regeneración de la mucosa duodenal y del flujo sanguíneo en el desarrollo de la úlcera duodenal. Es posible que determinadas modalidades en la estructura de la mucosa duodenal

que se encuentren más allá de la visibilidad microscópica convencional, así como también los resultados que pueda revelar la enzimática molecular, aporten información al respecto, pero las duodenitis que frecuentemente acompañan a la úlcera del duodeno constituye un factor de interferencia para una correcta interpretación de eventuales cambios que puedan ser observados.

El polipéptido urogastrona que se encuentra en la orina de personas normales tiene la propiedad de inhibir la secreción gástrica. La composición química de este péptido es muy similar al encontrado en las glándulas salivares del ratón, y se ha demostrado que estimula el crecimiento epitelial y al mismo tiempo inhibe la secreción gástrica. No se ha demostrado la presencia de la urogastrona en la saliva humana; y en el caso de encontrarse constituiría un factor para ser tomado en cuenta como elemento defensivo de la mucosa duodenal.

Como ya hemos visto, se observan con frecuencia procesos inflamatorios del bulbo duodenal y del antro en ulcerosos duodenales. Estas ulceraciones persisten por lo general después de curada la úlcera y pueden estar asociados con manifestaciones clínicas. Es necesario insistir en que el duodeno es muy sensible debido a que en la mucosa se encuentran gran cantidad de receptores sensoriales. Teóricamente es posible que mientras persista la inflamación, las funciones reguladoras duodenales se encuentran perturbadas, permitiendo la presencia de una gran cantidad de ácido en el duodeno por un tiempo mayor que lo normal. Este hecho sugiere que podría ser uno de los factores para ser tomados en cuenta al tratar de explicar la recurrencia ulcerosa.

Se han encontrado una variedad de anomalías asociadas a la enfermedad ulcerosa duodenal, pero su significación real permanece desconocida. Se dice que la concentración de acetilcolina circulante aumenta la actividad ulcerosa. Los pacientes con úlcera duodenal aparentemente segregan más histamina en el jugo gástrico; y la actividad de los sistemas de la estearasa y de la kinasa aumenta en la sangre. También ha sido demostrado que la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal responden con una reacción anafiláctica local a una inyección intradérmica de secretina, debido a una liberación local de histamina.

De acuerdo con todo lo expuesto podemos concluir que la úlcera duodenal crónica es la resultante de muchos componentes fisiopatológicos y las modalidades predominantes en cualquiera de sus aspectos quizás varían de región a región o de persona a persona; y pueden cambiar de una crisis ulcerosa a otra. El frente de investigaciones está abierto a los diferentes planteamientos que se han formulado y en las sugerencias que vayan aflorando y a las ideas que han sido expresadas en el curso del presente trabajo.

RESUMEN

Numerosos avances se han hecho en el estudio de la etiología de la úlcera duodenal; sin embargo, ninguna hipótesis de las formuladas explica por sí sola todos los diversos aspectos de la enfermedad. Es muy probable que la úlcera duodenal sea una condición heterogénea y el resultado de diferentes procesos fisiopatológicos.

La anomalía predominante puede quizás, variar geográficamente, de persona a persona e incluso podría cambiar de crisis en crisis.

SUMMARY

Despite the fact that several advances have been made in the search for the cause of duodenal ulcer, no single hypothesis explains all aspects of the disease. It is very likely that chronic duodenal ulcer is a heterogeneous condition and is the result of different pathophysiological processes. The dominant abnormality may perhaps vary from region to region or from person and indeed may change from attack to attack.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BROOME, A.; BERASTROM, H.; OLBE, L.- (1967): Maximal acid response to histamine in duodenal ulcer patients subjected to resection of the antrum and duodenal bulb, Vagotomy on Trial, Edited by Cox, 1973.
- 2 ACEVEDO, A. G.- Fisiología de la secreción gástrica aplicada a su tratamiento quirúrgico (úlcera duodenal). Tribuna Médica, No. 497, Tomo XLII, No. 1, 1975.
- 3 COX, A.- Stomach size and its relation to the peptic ulcer. Arch. Pathol., 54:407-422, 1952.
- 4 ISENBERG, J.; GROSSMAN, M.; MAXWELL, V.; WALSH, J.- Increased sensitivity to stimulation of acid secretion by pentagastrin in duodenal ulcer. J. Clin. Invest. 55: 330-337, 1975.
- 5 BERSON, S. A.; YOLOW, R. S.- Nature of immunoreactive gastrin extracted from tissues of gastrointestinal tract. Gastroenterology, 60: 215-222, 1971.
- 6 EDKINS, J. S.- The chemical mechanism of gastric secretion. J. Physiol., 34: 133-149, 1906.
- 7 GREGORY, R. A.; TRACY, H. J.- The preparation and properties of gastrin. J. Physiol., 156: 523-543, 1961.
- 8 UVANS, B.- The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion. Acta Physiol. Scand. suppl. 13, 1942.
- 9 KOMAN, M. G.; HANSKY, J.; SCOTT, P. R.- (1922): "Serum gastrin in duodenal ulcer. III. Influence of vagotomy and pylorotomy". Gut. 13, 39-42.
- 10 HAM, A.- Histología, 1965. Interamericana, S. A.
- 11 BLAIR, E. L.- The estimation of gastrin activity in blood. J. Physiol. 194: 44-45 p. 1968.
- 12 KOMAN, M. G.; SOVENY, C.; HANSKY, J.- Effect of food on serum gastrin evaluated by radio immunoassay. Gut. 13: 619-624, 1971.
- 13 G. GRASSI.- Highly selective vagotomy with intraoperative Acid Secretive test of completeness. Vol. 140-2, Feb. 1975.
- 14 KALAHANIS, N. G.; NYHUS, L. M.- Morphologic evidence of direct innervation of parietal cell in rodent gastric mucosa. Surg. Fopom 25: 333, 1974.
- 15 TAKITA, S.; SAKAKIHARA, Y.; KUSHIDA, T.; KAWAHIGASHI, T.; KURAMOTO, M.- (1971 a): "Clinical and experimental studies on the gastric function after several types of vagotomy", Bulletin de la Societe Internationale de Chirurgie, No. 5-6, 1971, 462-470.
- 16 KENNEDY, TERENCE.- (1975): "Evaluation of selective vagotomy. Vagotomy on Trial, pp. 85-96, Edit. Alan G. Cox and J. Alexander Williams, William Heinemann. Medical Books Limited, Londres.
- 17 JORDAN, P. H. Jr.; CONDON, R. E.- (1970): "A prospective evaluation of vagotomy pyloroplasty and vagotomy antrectomy for treatment of duodenal ulcer". Ann. Surg. 172, 547-560.

- 18 STODOAS, J.; ALNE, S.- (1970): "Intragastric pressure/volume relationship before and after vagotomy". *Acta Chir. Scand.* 136, 611-615.
- 19 CODE, C. F.; WATKINSON, G.- (1955): "Importance of vagal innervation in the regulatory effect of acid in the duodenum on gastric secretion of acid". *J. Physiol.* (London), 130, 233-252.
- 20 VAGOTOMY ON TRIAL.- (1975). Edited by Cox, Alan G. and Williams, J. Alexander 1 Vol. pp. 1-179. William Heinemann Medical Books Ltd. Londres.
- 21 WILLIAMS, J. A.- (1969): "Current practice" After Vagotomy. Ed. Williams an Cox, Butterworths, London, Chapter 29, 399-413.
- 22 STAVNEY, L. S.; KATO, T.; GRIFFITH, C. A.; NYHUS, L. M.; HARKINS, H. N.- (1963): "A physiologic study of motility changes following selective gastric vagotomy". *J. Surg. Res.* 3, 390-394.
- 23 TAKITA, S.; SAKAKIHARA, Y.; KUSHIDA, T.; KAWAHIGASHI, T.; KURAMOTO, M.- (1971 a): "Clinical and experimental studies on the gastric function after several types of vagotomy" Paper to 24th Congress of the Soc. Int. de Chir. Moscow, August 21th-26th, 1971.
- 24 KENNEDY, T.- "The vagus and the consequences of vagotomy". *Med. Clin. of N. A.* 58, 6: 1231-1246, 1974.
- 25 CHRISTENSEN, J.- "The control of gastrointestinal movements some. Nes views. New England. *J. Med.* 285: 85-98, 1971.
- 26 HUNT, J. N.- "Gastric emptying and secretion in man. *Physiol. Rev.* 39: 491-533, 1959.
- 27 TAKITA y col.- "Gastric motor function after PCV and Pyloroplasty for peptic ulcer". *Clin. Gastroenter.* Vol. 9 No. 2, 1975.
- 28 SEBUS, J.; CHARBON, G. A.- "Spontaneous nocturnal gastric secretion acid and pepsin in patients with and without duodenal ulcer". *Arch. Surg.*, 89: 709-715, 1964.
- 29 PETERSEN, H.- "Relationship between gastric and pancreatic secretion in patients with duodenal ulcer". *Scand. J. Gastro.*, 5: 321-326, 1970.
- 30 ELWIN, C. E.; ANDERSON, S.- "Relation between stimulation effect on gastric acid secretion and antral absorption of chemical compounds". *Scand. J. Gastro.* 7: 247-255, 1972.
- 31 CANO, R.- "Cimetidine inhibits caffeine stimulated gastric secretion in man". *Gastroenterology* 70: 1055, 1976.
- 32 SCHRAGER, J.- "Carbohydrate composition of hidrolisates of gastric secretion of normal controls and patients with duodenal ulcer". *Gut.* 9: 363-364, 1968.